UNIVERSITÉ DE CLERMONT-FERRAND
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1965 N° 14

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Chantal FARGES-ROGER
Ancien externe des Hôpitaux de Clermont-Fd
Diplômée d'Etudes Spéciales Hydroclimatologiques
Née le 5 février 1938 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 29 avril 1965

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ACTION DE L'ANESTHESIE GENERALE AVEC HALOTHANE SUR LE FOIE

Président : M. CUVELIER, Professeur.

Membres du jury :

M. BARRIER et COULET, Professeurs.
M. ALFIERI, Maître de Conférences Agrégé.
M. AILLOT, Chargé de Cours.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548623_0070

UNIVERSITE DE CLERMONT-FERRAND
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1965 N°

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

Chantal FARGES-ROGER
Ancien externe des Hôpitaux de Clermont-Fd
Diplômée d'Etudes Spéciales Hydroclimatologiques
Née le 5 février 1938 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 29 avril 1965

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ACTION DE L'ANESTHESIE GENERALE AVEC HALOTHANE SUR LE FOIE

Président : M. CUVELIER, Professeur.

Membres du jury :

M. BARRIER et COULET, Professeurs.
M. ALFIERI, Maître de Conférences Agrégé.
M. AILLOT, Chargé de Cours.

UNIV.
BIBL.

UNIVERSITE DE CLERMONT

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

DE CLERMONT-FERRAND

Doyen : R.CUVELIER

Assesseur : M.COULET

Directeur Honoraire : M.MERLE

Professeurs Honoraires :
Mme BLANQUET, MM. BUREAU, FOURNIER et GAUTHIER.

I - PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	BARRIER	- Clinique chirurgicale A
	BAUDON	- Clinique obstétricale
	BERGERON	- Pathologie médicale
	BERNARD-GRIFFITHS	- Clinique médicale A
	COULET	- Botanique et Microbiologie
	CUVELIER	- Hydrologie et climatologie
	DASTUGUE	- Chimie biologique et pharmacodynamie
	DAUPHIN	- Chimie pharmaceutique et toxicologie
	GRAS	- Thérapeutique
	JACQUEMET	- Technique chirurgicale
	LATAIX	- Pathologie chirurgicale
	MEYNIEL	- Biophysique médicale
	MOLINA	- Clinique pneumo-phtisiologique
	PETIT	- Médecine légale et médecine sociale
	POURRAT	- Matière médicale
	ROUHER	- Clinique ophtalmologique
	TERRASSE	- Clinique médicale B
	THIEBLOT	- Physiologie
	TRONCHE	- Pharmacie chimique
	TURCHINI	- Histologie et embryologie
	VAURS	- Bactériologie et hygiène
	WILLEMIN-CLOG	- Clinique médicale infantile

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	BASTIDE	- Sciences naturelles
	DUCHENE-MARULLAZ	- Physiologie
	FEBVRE	- Pharmacie galénique
	GERMAIN	- Clinique chirurgicale B
	POROT	- Neurologie et psychiatrie

III - MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	ALFIERI	- Physique médicale
	BERGER	- Chimie analytique
	BOSSY	- Anatomie
Mle	CHATONIER	- Chimie minérale et minéralogie
M.	CLUZEL	- Bactériologie
MM.	N	- Biochimie médicale
	DELAGE	- Anatomie pathologique
Mmes	GAILLARD	- Physique pharmaceutique
	MOINADE	- Médecine générale et thérapeutique
M.	PIGNIDE	- Médecine générale

IV - AGREGES

MM.	CHAMPEIX	- Médecine légale et Médecine du travail
	FOURRIER	- Orthopédie
	HOUDARD	- Chirurgie générale
	JALLUT	- Médecine générale
	JANNY	- Neuro-chirurgie
	MENUT	- Pédiatrie et puériculture
	MERCIER	- Chirurgie générale
Mle	RAMPON	- Médecine générale
MM.	RENARD	- Pneumo-phtisiologie
	TOURNILHAC	- Neurologie et psychiatrie

Secrétaire Principal : M. BERTHON

Bibliothécaire universitaire : M. ARCHIMBAUD

- - - - - -

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentés à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner, ni approbation ni improbation (Délibération en date du 6 juin 1956).

A MON PERE

A MA MERE

A MON MARI

A MON FILS

A MON FRERE

A MA BELLE FAMILLE

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur CUVELIER

Doyen de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie

Professeur d'Hydrologie et Climatologie

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Officier des Palmes Académiques

Chevalier de la Santé Publique

Il nous a fait le grand honneur de présider notre thèse. Il a toujours fait preuve à notre égard d'une amicale bienveillance. Nous lui exprimons ici notre respectueuse reconnaissance

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur BARRIER
Professeur de Clinique Chirurgicale
Chirurgien des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier des Palmes Académiques

Il est pour nous un Maître et un Ami, dont nous nous efforçons de suivre les conseils et l'exemple. Nous avons été son élève et il nous a toujours réservé un accueil favorable dans son service.
Qu'il trouve ici un faible témoignage de notre affectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur COULET
Assesseur de M. le Doyen
Professeur de Botanique et Microbiologie
Biologiste des Hôpitaux
Chevalier des Palmes Académiques

Nous le remercions de l'intérêt qu'il a manifesté pour notre travail et du concours qu'il nous a apporté tant directement que par son laboratoire.

Monsieur le Professeur Agrégé ALFIERI
Maître de Conférences Agrégé de Physique Médicale

Il nous a guidé de ses conseils dans la réalisation de cette thèse ; nous le remercions vivement d'avoir mis son expérience scientifique à notre disposition.

Monsieur le Docteur AILLOT
Chargé d'un Cours d'Anesthésiologie et de Réanimation
Médecin-Assistant des Hôpitaux

Nous lui devons l'inspiration et l'élaboration de ce travail.
Nous lui exprimons notre gratitude.

A Monsieur le Professeur BAUDON

Professeur de Clinique Obstétricale

A Monsieur le Professeur BERNARD-GRIFFITHS

Médecin des Hôpitaux

Au Médecin-Général COURBOULES

Chirurgien des Hôpitaux

A Monsieur le Professeur JALLUT

Médecin des Hôpitaux

A Monsieur le Professeur LATAIX

Chirurgien des Hôpitaux

A Monsieur le Professeur MEYNIEL

Professeur de Physique Médicale

A Monsieur le Professeur ROUHER

Ophtalmologiste des Hôpitaux

A Mademoiselle le Docteur PLANCHON

Médecin-assistant d'Anesthésiologie des Hôpitaux.

A NOS MAITRES D'EXTERNAT :

Monsieur le Professeur BARRIER
Monsieur le Professeur GRAS
Monsieur le Professeur MERCIER
Monsieur le Professeur TERRASSE
Monsieur le Professeur VILLEMIN-CLOG
Monsieur le Docteur AILLOT

A TOUS NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX
DE CLERMONT-FERRAND

A MES CAMARADES D'EXTERNAT

Aux Laboratoires AVLON,

avec nos remerciements pour l'aide précieuse qu'ils nous ont apportée dans la réalisation de ce travail.

P L A N

	Pages
INTRODUCTION	1
CHAPITRE PREMIER : Travaux expérimentaux concernant la possible hépatotoxicité de l'halothane.	6
CHAPITRE II : Observations cliniques publiées : I/ Etudes systématiques des réactions hépatiques, en clinique anesthésiologique, après anesthésie générale comportant l'halothane.	16
II/ Relations d'accidents hépatiques graves survenus à la suite d'interventions chirurgicales pratiquées sous anesthésie générale comportant l'halothane.	22
CHAPITRE III Observations concernant 146 malades anesthésiés avec halothane :	35
I/ Protocole d'administration de l'halothane.	35
II/ Canevas d'analyses clinique et biologique d'action de l'halothane sur le foie.	41
III/ Tableaux analytiques de nos observations et représentation graphique des résultats biologiques.	51
A - Tableaux Analytiques des observations.	51
B - Représentation graphique des résultats biologiques.	71
CHAPITRE IV	75
Discussion.	

A - Discussion étiologique sur les accidents hépatiques graves survenus dans les circonstances relatées au chapitre II - 2ème partie. 75

B - Discussion des données cliniques fournies par notre travail personnel (chapitre III 3ème partie). 90

C - Discussion statistique de nos résultats biologiques. 96

CONCLUSIONS. 106

BIBLIOGRAPHIE. 112

I N T R O D U C T I O N

I - Les formules médicamenteuses proposées aux anesthésiologistes pour réaliser leurs narcoses au mieux des intérêts des malades vont en se multipliant au fil des années.

Cette floraison de procédés et de médicaments témoigne d'une recherche persévérante de combinaisons pharmacodynamiques, dont, en première et sommaire analyse, les caractéristiques et propriétés essentielles devraient être les suivantes :

1/ Elles devraient assurer des anesthésies, sinon agréables, tout au moins non désagréables pour le patient, un état peranesthésique, sinon d'inconscience parfaite, tout au moins de quiétude subjective.

2/ Elles devraient être capables, non seulement de réaliser l'amotricité, mais encore, à volonté, de diminuer le tonus musculaire.

3/ Elles devraient assurer une efficace protection neurovégétative, mettant notamment le patient à l'abri du choc opératoire et des phénomènes réflexes d'inhibition circulatoire.

4/ Elles devraient permettre de régler à volonté l'intensité de chacun des phénomènes précités, et d'obtenir à volonté, et rapidement, leur réversibilité, leur disparition.

5/ Elles ne devraient pas exposer le malade à de possibles séquelles toxiques.

Sans prétendre épuiser la liste des caractéristiques des formules anesthésiques idéales, cette simple analyse permet de penser que leur réalisation doit souvent être conditionnée par l'utilisation simultanée de multiples médicaments, apportant chacun sa composante pharmacodynamique spécifique.

Cependant, lors d'interventions, dites mineures ou moyennes (ces épithètes concernant le complexe "état du malade - caractéristiques techniques de l'acte chirurgical "), une entité pharmacodynamique prépondérante, sinon unique, permet pratiquement souvent de réaliser dans une mesure satisfaisante, les caractéristiques 1-2-3 et 4 énumérées ci-dessus.

Du point de vue doctrinal particulièrement, un des buts de la répartition des rôles et caractéristiques 1-2-3 et 4 sur plusieurs entités pharmacodynamiques, est de diminuer l'effet toxique global de l'anesthésie, par rapport à celui qu'aurait produit une seule drogue à virtualités multiples, dans les mêmes circonstances.

L'analyse d'un possible effet toxique résultant de l'emploi d'un anesthésique prépondérant, sinon unique, doit donc devenir plus rigoureuse.

Une telle analyse paraît spécialement indiquée vis-à-vis des anesthésiques majeurs que sont les agents halogénés, tel que l'halothane.

II - L'halothane, monochloromonobromotrifluoroéthane nous a été proposé par SUCKLING en 1956.

En essayant de lui appliquer les critères 1-2-3 et 4 énumérées plus haut, nous pouvons avancer les propositions suivantes, basées sur une pratique déjà longue :

1/ Il assure, dans une large mesure, la plupart du temps, une induction et un réveil non désagréables : bien des malades à qui l'on a donné plusieurs narcoses successives ont accepté facilement, sans récrimination, cette répétition.

2/ Vis-à-vis de nombreuses exigences opératoires,

l'abolition de la motricité et la dépression du tonus musculaire sont très souvent satisfaisantes avec l'halothane seul, sans dépression nuisible ni de la ventilation pulmonaire, ni de la dynamique circulatoire, ceci permettant d'éviter l'adjonction de curarisant.

3/ Les propriétés de protection neurovégétative sont certes discutées ; mais, à la lecture des oeuvres qu'ils nous proposent, l'accord des physiologistes semble assez imparfait sur la compréhension de cette caractéristique ; sans prendre partie doctrinalement, on peut avancer les données d'ordre pratique suivantes :

- les régulations neurovégétatives respiratoires et circulatoires peuvent être troublées dans le sens dépression ; pour de nombreux praticiens, hypnose, analgésie et réduction du tonus musculaire ne doivent pas être obtenues au prix de telles dépressions ; en fait, ce n'est pratiquement pas souvent que l'anesthésie à l'halothane comporte de pareilles dépressions,

- les régulations des fonctions digestives, de la diurèse qualitative et quantitative, de l'équilibre acide-base, n'apparaissent pas modifiées au moins de façon durable.

4/ L'anesthésie à l'halothane apparaît très aisément réglable. L'induction est rapide, le réveil également, le réglage du niveau d'anesthésie est aisé, en tenant le plus grand compte des données respiratoires et circulatoires.

Bref, ces quelques caractéristiques, démontrées par une large utilisation, explique la faveur dont bénéficie cet anesthésique de par le monde, depuis 1956.

Il reste à vérifier si l'halothane expose ou non le patient à des séquelles post-anesthésiques toxiques.

Sa forte charge moléculaire en halogènes (5 atomes d'halogènes pour 6 substitutions possible aux H de la molécule) l'a fait considérer, dès le départ, d'un oeil soupçonneux et bien des chercheurs et praticiens ont redouté et redoutent encore de le voir provoquer des

accidents hépatiques, tels que ceux qui ont parfois grevé les suites d'anesthésie au chloroforme. Malgré des résultats expérimentaux et cliniques en grande majorité favorables, l'halothane est entaché d'un préjugé de toxicité possible vis-à-vis de la cellule hépatique.

Après une série d'utilisations quotidiennes hospitalières de l'halothane comportant environ 6000 narcoses, série où nous n'avons pas constaté de syndrômes cliniques évoquant nettement une atteinte hépatique imputable à cet anesthésique, nous nous sommes proposée de rechercher cette éventuelle action nuisible plus minutieusement, par une analyse clinique et surtout biologique, sur quelques 140 cas.

Au préalable, nous ferons état des travaux expérimentaux et observations cliniques publiés jusqu'à ce jour.

Nous proposerons ensuite notre propre travail en présentant :

- nos protocoles routiniers d'administration de l'halothane, résultat de l'expérience acquise lors de la série précédant notre travail,

- les tests cliniques et surtout biologiques, qui structurent nos observations.

Nous présenterons un tableau analytique de nos observations.

Par la discussion qui suivra, nous pensons pouvoir contribuer à élucider cette question d'un possible effet nuisible de l'halothane sur le foie, et, permettre d'entrevoir dans quelle mesure restent fondés les préjugés défavorables dont il a pu être l'objet.

En d'autres termes :

notre travail nous paraît devoir apporter des éléments de réponses, aux 3 questions suivantes :

1) les accidents hépatiques majeurs, survenant dans les suites d'interventions chirurgicales pratiquées

sous anesthésie générale avec halothane sont-ils fréquents ?

2) les accidents signalés sont-ils imputables indubitablement et uniquement à l'halothane ?

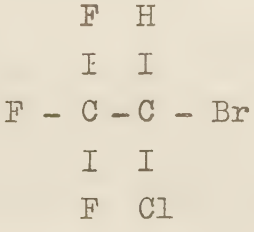
3) si l'on peut admettre que les hépatites graves sont exceptionnelles dans les suites d'anesthésie avec halothane, l'analyse clinique et biologique de ces suites révèle-t-elle par contre couramment des perturbations fonctionnelles ou des atteintes cellulaires bénignes et reversibles ?

Chapitre Premier

TRAVAUX EXPERIMENTAUX CONCERNANT LA POSSIBLE HEPATOTOXICITE DE L'HALOTHANE

Une généralisation, dont les bases sont discutables, tend à faire admettre que les dérivés halogènés des hydrocarbures ont de possibles effets toxiques sur certains parenchymes et en particulier sur le foie ; en outre, dans les séries saturées, la toxicité augmenterait avec la charge moléculaire en halogènes (ADRIANI[1]- 1946).

L'halothane est un anesthésique halogéné saturé : c'est le 2-bromo-2-chloro - 1.1.1. trifluoroéthane dont la formule développée est la suivante :



5 des 8 atomes de sa molécule sont des halogènes, dont 3 atomes de fluor.

Or, sachant que, même chez des patients qui n'ont eu aucune atteinte hépatique antérieure, l'acte chirurgical par lui seul, et quel que soit le type d'anesthésie employé, entraîne certaines perturbations fonctionnelles (ROBERTSON et FRAZER - 1958 [2]), on doit se demander si l'emploi de l'halothane ne risque pas d'augmenter cette action nuisible sur le foie. On conçoit que de tels soupçons furent ceux des expérimentateurs de

l'halothane, avant même son application en clinique humaine et longtemps après le début de celle-ci.

Résultats des travaux expérimentaux et des tests biochimiques

A) RAVENTOS[3] (1956)

1/ Sur la souris

2 lots de 4 souris furent anesthésiés chaque jour 60 minutes avec de l'halothane, pendant 5 jours consécutifs. Une épreuve par dosage d'acide hippurique fut pratiquée avant la première et immédiatement après la dernière anesthésie.

La quantité d'acide hippurique excrétée dans les urines était la même, avant et après l'anesthésie.

2/ Sur le chien

Raventos pratiqua l'épreuve à la bromesulfonephtaléine (B.S.P.)

Aucune différence ne fut observée dans la rétention de la teinture avant et après des périodes répétées d'anesthésie à l'halothane.

Ce même auteur fit une étude histologique du foie des animaux anesthésiés pendant de longues périodes, ou à plusieurs reprises, à l'halothane. Le résultat ne montra que des altérations minimes ne mettant en évidence aucune dégénérescence graisseuse.

HEWITT et RAVENTOS (1956)[4] avaient soumis des animaux-témoins à des protocoles expérimentaux analogues et mis en évidence une dégénérescence graisseuse chez des souris, mâles et femelles, exposées au chloroforme à une concentration de 0,078 % pendant 2 heures.

Aucune lésion hépatique n'a été retrouvée chez des souris soumises à une concentration semblable d'halothane.

B) En 1958, STEPHEN, MARGOLIS, FABIAN et BOURGEOIS-GAVARDIN[5], afin de déterminer les effets de l'administration prolongée de l'halothane sur la glande hépatique, anesthésiaient 7 chiens et 2 singes, 3 heures par jour, pendant 5 jours. L'épreuve à la B.S.P. fut pratiquée le 3ème et le 5ème jour. Les animaux étaient sacrifiés rapidement et les autopsies exécutées immédiatement.

Employant un protocole semblable, 6 chiens étaient anesthésiés 5 jours consécutifs, 3 heures par jour, avec du chloroforme, puis sacrifiés. Le même processus était également employé sur 6 chiens endormis au protoxyde d'éthyle.

Les 3 anesthésiques étaient vaporisés avec de l'oxygène et administrés en système ouvert. L'hypoxie et la rétention de CO_2 étaient évitées au maximum.

Les animaux anesthésiés à plusieurs reprises avec l'halothane et le protoxyde d'éthyle semblaient en bonne santé. Les résultats des tests hépatiques restèrent normaux pour chaque animal.

Chez les animaux endormis au chloroforme : 2 moururent le 4ème jour de l'expérience ; quant à la rétention de la B.S.P., elle devenait anormalement marquée après le 2ème jour d'anesthésie chez chaque chien.

L'étude comparative des résultats trouvés pour le chloroforme, l'halothane et le protoxyde d'éthyle tendrait à prouver, selon ces auteurs, que l'halothane et le chloroforme sont capables, dans ces conditions expérimentales, de produire une lésion hépatique à type d'altération graisseuse centrolobulaire, mais ce processus lésionnel est beaucoup moins intense avec l'halothane qu'avec le chloroforme ; il serait un peu plus marqué qu'avec le protoxyde d'éthyle.

Cette même année, 1958, JONES, MARGOLIS et STEPHEN[6] cherchèrent un procédé qui, tout en permettant la survie de l'animal causerait une concentration maxima de la drogue dans la circulation portale et le foie. Ce résultat fut obtenu par la méthode de MORRIS et THOMPSON (1940)[7] consistant en une instillation oesophagienne

et gastrique des agents à étudier qui comprenaient : le chloroforme, l'éther divinylique, le protoxyde d'éthyle, le trichloréthylène et l'halothane.

L'étude a porté sur 1500 souris blanches, des deux sexes, chacune pesant approximativement 20 gr. Elles étaient sacrifiées 72 h. après l'administration de l'anesthésique. Les concentrations nécessaires pour obtenir un effet narcotique, un effet hépatotoxique, puis un effet léthal, furent étudiées, ainsi que les troubles anatomo-pathologiques au niveau du foie.

Résultat de ces expérimentations :

- le chloroforme serait le plus toxique, le protoxyde d'éthyle le moins toxique, l'halothane produirait au niveau du foie une infiltration graisseuse sans nécrose.

Or, l'infiltration graisseuse de la zone moyenne a été décrite comme la manifestation première et la plus faible de l'altération hépatique avec le chloroforme dans une étude de MYREN (1956)[8].

D) Toujours en 1958, KRANTZ[9] reprit le test à la bromésulfonephtaléine (B.S.P.) sur 4 chiens anesthésiés à l'halothane pendant 60 minutes, avant, 1h. et 24 h. après. Les pourcentages de teinture excrétée ne différaient que fort peu entre eux.

E) En 1959, GIBSON[10] examina le foie de souris anesthésiées à l'halothane à une concentration de 1,5%. Du point de vue anatomique, il ne nota pas d'altération; à l'examen histologique, il remarqua soit une dégénérescence graisseuse, soit une modification cellulaire, consistant en un nombre excessif de cellules à gros noyau.

F) En 1960, CAVALIERE et MORICCA[11] entreprirent une série d'études dans le but de déterminer de façon plus précise et plus complète, les influences que l'halothane pouvait exercer sur le foie :

1/ Etude du métabolisme et de ses variations éventuelles sous l'effet de l'halothane, évalué au moyen de la respiration cellulaire.

2/ Electrophorèse et ultracentrifugation des protéines extractibles du foie, pour rechercher des modifications possibles de la structure protéique cellulaire après narcose à l'halothane.

3/ Etude de l'activité sécrétoire du parenchyme hépatique conduite au moyen d'études électrophorétiques de la teneur protéique biliaire avant et après administration d'halothane.

Les méthodes :

1/ pour l'étude du métabolisme :

La méthode manométrique de Warburg fut employée. Les expériences ont été effectuées sur une série de rats blancs de même souche, alimentés suivant un régime standard et présentant les mêmes caractéristiques de poids et d'âge. Ces animaux ont été soumis à une anesthésie à l'halothane pendant un temps variant de 30 à 120 minutes. Leur foie fut ensuite prélevé.

2/ electrophorèse et ultracentrifugation des protéines du foie :

Après avoir anesthésié un chien à l'halothane pendant 4 jours consécutifs, pendant une période de temps variant de 60 à 120 minutes, on en prélevait le foie.

3/ étude de l'activité sécrétoire du parenchyme hépatique :

Les expériences ont été faites sur des chiens d'un poids de 18 kg environ sur lesquels on avait pratiqué une fistule biliaire permanente. La bile était prélevée avant l'anesthésie à l'halothane qui durait 120 minutes environ, puis après. La bile était centrifugée

à 4000 tours/mn pendant 30 minutes. Le produit surnageant, conservé en glacière, servait aux déterminations.

Résultats :

1 - Il n'existe pas de modifications de l'activité respiratoire.

2 - Seules des altérations de faible importance sont appréciables dans les protéines solubles du foie, tandis que les

3 - modifications des protéines biliaires sont parfaitement évidentes.
Ces lésions, précisent les auteurs, sont reversibles et légères.

G) En 1961, DAVIS[12] et ses coll. entreprirent de déterminer l'action de l'halothane sur les foies de souris ayant, les unes une nourriture normale, les autres une nourriture pauvre en protéines. 235 souris blanches de 20-25 g furent étudiées.

Résultat :

- Environ 20 % des animaux "normaux" de contrôle montraient quelques altérations pathologiques du foie. Dans le groupe au régime normal, on notait une incidence accrue d'altérations chez les animaux anesthésiés au mélange halothane à 1 % dans l'oxygène, par rapport aux animaux anesthésiés au mélange halothane-air.

- Le faible régime en protéines, de par lui-même, donnait une incidence accrue d'altérations cytoplasmiques non spécifiques.

- L'exposition à l'halothane à 1 % dans l'oxygène augmentait l'incidence des altérations pathologiques du foie, surtout après de multiples administrations.

H) MURPHY, VASSALO et BRADLEY (1961)[13], administrant à des chiens de l'halothane par injections intraveineuse, n'ont jamais fait survenir d'hépatonécrose.

I/ En 1962, VASSALO, DEFANT et MAPELLI[14] firent une étude expérimentale et histochimique sur l'action de l'halothane sur le foie. Ils administrèrent l'anesthésique à dix lapins dans les conditions suivantes :

- 2 lapins ont été utilisés pour une étude histochimique du parenchyme hépatique.

- 4 lapins ont reçu une concentration d'halothane de 4 % pendant l'induction et de 2,5 % pendant la phase de maintien, ceci pendant une durée totale de 1 h 30.

- pour les 4 autres animaux, la durée de l'anesthésie a été de 2 h 30.

La vaporisation de l'anesthésique était obtenue par un flux continu d'oxygène dirigé par un vaporisateur spécial permettant de doser exactement le mélange.

Résultats :

- accumulation des enzymes phosphatasiques aussi bien alcalins qu'acides, particulièrement au niveau de la trame capillaire biliaire.

- disparition presque totale de la réaction mettant en évidence le glycogène hépatique après des périodes d'anesthésie d'une durée de 2h 30, en particulier dans les zones centro-lobulaires.

- apparition d'un dépôt lipidique directement proportionnel à la durée du traitement.

Histologiquement furent notées des zones de stéatose de type diffus au niveau de l'hépatocyte. Mais, toutefois, ces lésions restaient toujours dans les limites de la réversibilité et représentaient un phénomène notoirement aspécifique.

J) NORRIS, GEISLER, PRITCHARD et HALL[15] en 1963 :

L'halothane était administré à un premier groupe de 17 chiens adultes ayant reçu un régime élevé en protéines pendant les 2 mois précédant l'expérience.

L'anesthésie à l'halothane durait 6 heures.

Certains chiens étaient sacrifiés 1 à 3 jours plus tard, d'autres étaient anesthésiés les jours suivants.

En comparaison, un 2° groupe de 16 chiens reçut du chloroforme sous de semblables conditions.

Résultat :

- L'anesthésie à l'halothane, à concurrence de 6 h par jour pendant 3 jours consécutifs, était bien tolérée. Les animaux semblaient guérir rapidement, ils mangeaient et buvaient le matin après chaque anesthésie.

  . 5 foies semblaient être absolument normaux.
  . 10 foies présentaient des degrés variés de dépôts lipidiques sans nécrose.
  . 1 foie avait un dépôt lipidique considérable avec quelques petites aires de nécrose minime.
  . 1 seul foie avait de multiples aires de nécrose après un total de 18 h d'anesthésie à l'halothane.

Parmi le groupe anesthésié au chloroforme :

- 3 chiens moururent d'arrêt cardiaque peranesthésique,
- 3 chiens étaient mourants au moment où on les sacrifia.

D'autre part, chez la plupart des chiens qui vécurent 24 h après l'anesthésie au chloroforme, on rencontrait de graves nécroses hépatiques et un considérable dépôt lipidique.

Donc, la production constante de nécrose cellulaire du foie avec le chloroforme contraste avec le faible

degré de cette lésion après anesthésie à l'halothane dans les conditions expérimentales sévères ci-dessus relatées.

K) D'autres expérimentateurs ont provoqué des lésions préalables du foie avant l'administration de l'halothane.

- RAVENTOS et SPINKS[16] (1958) par du sélénium : ils ne décelèrent point de nécrose hépatique.

- HALEY et WYANT[17] (1959) par hypoxie subaigue : ils travaillèrent sur 4 séries de 6 chiens, anesthésiés par inhalation pendant 3 heures.

- Le 1er groupe reçut de l'halothane entraîné par un mélange gazeux comprenant en volume 20 % d'oxygène et 80 % de protoxyde d'azote.

- Le 2ème groupe reçut de l'halothane entraîné par de l'oxygène pur.

- Le 3ème groupe reçut de l'halothane entraîné par un mélange gazeux comprenant en volume 15 % d'oxygène et 85 % de protoxyde d'azote.

- Le 4ème groupe reçut le véhicule gazeux précédant (15 % d'oxygène et 85 % de protoxyde d'azote en volume), sans halothane.

La concentration moyenne d'halothane entraîné était de 0,8 % en volume.

Différentes biopsies du foie étaient faites avant l'anesthésie, immédiatement après, 24 h et 7 jours plus tard. Elles ne montraient pas de changements importants en graisse et en glycogène, permettant de conclure que l'halothane ne produisait pas de dommages sérieux sur l'histologie du foie.

- VIRTUE - PAYNE - CARANNA - GORDON et REMBER[18] (1958) lésèrent le foie par l'association :

hypoxie - jeûne

Il n'y eut aucune évidence de nécrose hépatique.

En résumé :

1 - Les lésions histologiques du foie provoquées par l'administration d'halothane aux animaux d'expérience classiques, selon des protocoles très variés, ne paraissent, dans l'ensemble, ni majeures, ni très étendues ; certains auteurs n'arrivent même pas à provoquer des lésions hépatiques ; ceci est en contraste très net avec les résultats obtenus après usage du chloroforme : l'administration de cette drogue, même à des doses insuffisantes pour arriver à l'anesthésie, a toujours provoqué des lésions hépatiques nécrotiques (GREEN et Coll. 1959)[19].

2 - On doit regretter que les agents anesthésiques mis en comparaison avec l'halothane au cours de ces expériences ne soient, le plus souvent, que le protoxyde d'éthyle et le chloroforme. Il faut souhaiter que les protocoles expérimentaux futurs comportent en outre des formules anesthésiques plus classiques, tels que penthiobarbital, protoxyde d'azote, oxygène avec ou sans curarisants, neurolytiques, combinaisons médicamenteuses réalisant la neuroleptanalgésie, etc...

3 - L'absence jusqu'à ce jour, dans les expérimentations sur l'animal, des protocoles ordinaires à base d'halothane appliqués à la clinique anesthésiologique humaine, semble regrettable ; on peut citer, par exemple, parmi ces protocoles ceux comportant un barbiturique d'induction, ou avec apport glucidique perasnesthésique, ou avec potentialisation par neurolytique + analgésique, etc... ; il faut donc souhaiter que ceux-ci soient appliqués aux expérimentations sur l'animal, le chien par exemple, et soient suivis d'examens biologiques plus riches en tests et examens histologiques consécutifs.

Chapitre II

OBSERVATIONS CLINIQUES PUBLIEES

I) Etudes systématiques des réactions hépatiques, en clinique anesthésiologique, après anesthésie générale comportant l'halothane.

II) Relations d'accidents hépatiques graves survenus à la suite d'interventions chirurgicales pratiquées sous anesthésie générale comportant l'halothane.

I/ ETUDES SYSTEMATIQUES DES REACTIONS HEPATIQUES, EN CLINIQUE ANESTHESIOLOGIQUE, APRES ANESTHESIE GENERALE COMPORTANT L'HALOTHANE.

Le chapitre précédent, relatant protocoles et résultats des travaux expérimentaux effectués jusqu'à ce jour, met en évidence quelques discordances : les uns tendent à montrer l'atoxicité de l'halothane pour le foie des animaux d'expérience, les autres font, au contraire, état d'une faible atteinte hépatique, d'ailleurs hors de comparaison avec les lésions graves causées dans les mêmes conditions expérimentales par le chloroforme.

Quoiqu'il en soit, les travaux expérimentaux de Raventos, premiers en date, en leur temps, n'ayant pas permis de déceler cette action toxique considérée, à priori, comme possible, l'application en clinique humaine s'est développée de façon prudente d'abord, de manière très extensive ensuite.

C'est vers elle que nous allons maintenant porter

notre attention. Nous allons donc analyser les comptes rendus d'épreuves biologiques systématiques et de faits cliniques publiés jusqu'à ce jour, ayant pour objet l'action de l'halothane sur le foie des patients auxquels il fut administré lors d'anesthésies générales.

Dès 1959, DUNCAN et RAVENTOS[20] avaient montré que la concentration d'halothane dans le foie était plus élevée que dans le sang artériel et augmentait constamment pendant l'anesthésie. Le foie contiendrait au bout de 30 minutes d'inhalation environ 20 mg d'halothane pour 100 g de parenchyme, la proportion augmentant encore pour arriver à 45-50 mg pour 100 g au bout de 6 h d'anesthésie.

Cet hepatotropisme de l'halothane a-t-il pour conséquence une action toxique sur le foie ? Voici des résultats de tests biologiques publiés jusqu'à ce jour:

LES TESTS UTILISES

A/ L'épreuve à la bromesulfonephtaléine (B.S.P.)

1) STEPHEN (1957)[21] a étudié l'élimination de la B.S.P. sur 51 malades anesthésiés à l'halothane et a fait la comparaison avec celle de malades témoins: des pourcentages sensiblement égaux de rétention du colorant ont été trouvés.

2) BRINDLE, GILBERT et MILLAR (1957)[22] ont testé 31 malades. Quatre ont présenté un retard d'élimination de la B.S.P., mais ces malades étaient gravement atteints.

B/ Le taux de bilirubine

Il était normal chez tous les malades précédents avant anesthésie et le restait après, sauf chez l'un d'eux qui l'avait déjà très élevé avant l'anesthésie (,8).

C/ Activité cholinestérasique du sérum, cholestérol total et pourcentage d'estérification, phosphatase alcaline du sérum, floculation de la céphaline cholestérol :

LITTLE et BARBOUR (1958)[23], utilisant ces tests, firent des déterminations préopératoires, puis le 2° et le 7° jour après l'anesthésie chez 30 opérés de chirurgie pelvienne. Les agents employés furent l'halothane, le cyclopropane ou l'éther.

Résultat :

Ces tests hépatiques ne montraient pas plus de perturbation, quel que soit l'anesthésique employé.

D/ La glycémie

1 - STEPHEN, sur 17 cas, ne trouve aucune modification.

2 - HUNTER (1959)[24], sur 30 malades, constate une glycémie peropératoire pratiquement normale et constante.

3 - BURNAP, GALLA et VANDAM (1958)[25] avancent cependant que l'anesthésie à l'halothane élève le taux de la glycémie par compétition avec les mécanismes de phosphorylation du glucose, mais pensent que cette action n'est pas plus importante que sous anesthésie avec cyclopropane ou éther.

E/ L'urée sanguine, le volume sanguin, le temps de saignement et le temps de coagulation, la clearance de l'urée, les tests de turbidité authymol, les sérum transaminases.

VIRTUE et Coll. (1958)[18] anesthésiaient 12 malades avec une concentration de 500 cc de protoxyde d'azote et 500 cc d'oxygène, employant un système en cir-

cuit semi-fermé, avec addition de quantités connues d'halothane aux concentrations d'environ 2 % pour l'induction. Les tests étaient pratiqués avant, après une heure d'anesthésie et le lendemain.

Les tests de turbidité du thymol et les valeurs des transaminases du sérum étaient recherchés chez 10 autres malades:

- avant l'intervention et le 5ème jour post-opératoire pour la turbidité du thymol.
- avant l'anesthésie, puis 8-12 h après et quotidiennement pendant les 3 à 9 jours post-opératoires pour les sérum-transaminases.

Résultats :

L'urée, le volume sanguin, le temps de saignement et le temps de coagulation, la clearance de l'urée, avaient des valeurs inchangées.

Le test de turbidité du thymol ne montrait aucune valeur anormale le 5ème jour post-opératoire.

Les valeurs de la S.G.O.T. et de la S.G.P.T. étaient normales, excepté une ascension de la valeur de la S.G.O.T. décelée chez une malade uniquement le 5ème jour post-opératoire et inexpliquée.

F/ Recherche de l'ornithine carbamil transférase OCT

COSTA et CARDOSO DA SILVA (1963)[26] travaillèrent sur ce ferment, qui n'existe que dans le foie et l'intestin grêle (la concentration dans l'intestion étant environ 8 à 10 fois inférieure à celle du foie). Une élévation anormale du taux de l'OCT sérique, en absence de toute lésion massive de l'intestin grêle, permet de conclure à une perturbation hépatique.

Le test était réalisé sur 2 séries de patients devant subir le même type d'intervention (gastrectomie pour ulcère digestif).

1er groupe : anesthésie avec protoxyde d'azote-oxygène et d.Tubocurarine, circuit respiratoire semi-ouvert avec chaux sodée, induction au pentothal et d.tubocurarine et intubation trachéale. Respiration assistée ou contrôlée.

2ème groupe : anesthésie à l'halothane en système semi-ouvert, vaporisateur de Goldman incorporé.

Le dosage fut réalisé avant et après l'intervention, de même que fut pratiqué un examen histologique de fragments de foie prélevés également au début et à la fin de l'intervention.

Résultats :

. l'O.C.T. sérique :

1er dosage : toutes les valeurs sont normales.

2ème dosage: légère élévation, mais dans les limites de la normale.

. les biopsies :

1ère :tous les foies sont altérés, sauf un.

2ème : les altérations restent identiques ou évoluent de la même manière dans les 2 groupes de malades

Les variations étaient identiques, quel que soit le mode d'anesthésie.

Les premiers rapports cliniques donnés par JOHNSTONE[27] ne faisaient aucune mention d'hépatotoxicité, de même que ceux de RAVENTOS[3], CHANG[28], HUDON[29], MACKAY[30], ROBSON et SHERIDAN[31], ABAJIAN[32] et HALEY[17].

Les travaux appuyés par des dosages biologiques montrent aussi que l'hépatotoxicité de l'halothane en clinique humaine ne dépasse pas celle de l'éther ou du cyclopropane (BURN[33] - BRINDLE[22] - WYANT[34] - CARSON[35]).

Quelques relations d'anesthésies itératives

Mais, tout particulièrement intéressants, sont 3 cas de malades anesthésiés à l'halothane un nombre considérable de fois consécutives sans qu'aucune conséquence nocive ait pu être observée :

1) LAFLEUR (1963)[36] rapporte le cas d'une petite brûlée de 11 ans anesthésiée 30 fois à l'halothane pendant 9 mois, dont 22 durant les 3 derniers mois ; chaque anesthésie durait environ 30 minutes. L'induction et le maintien de l'anesthésie se faisaient avec un mélange oxygène-protoxyde d'azote et halothane. Différentes épreuves hépatiques ont été faites, les résultats restaient dans les limites de la normale.

---

2) VISSER et TARROW (1959)[37] ont aussi anesthésié 2 brûlés respectivement 43 et 49 fois pour greffes et pansements sans que leurs fonctions hépatiques aient été troublées.

Dans l'ensemble, ces observations systématiques cliniques corroborées par des tests biologiques, n'ont donc pas permis de déceler une action nocive de l'halothane sur le foie. Il est cependant regrettable que les séries présentées ne comportent pas, chacune, un plus grand nombre de cas.

Parmi ces observations, celles qui relatent des anesthésies répétées un grand nombre de fois, sur le même malade sont spécialement intéressantes, car la potentialisation de l'action toxique d'un agent agressif par administration répétée du même agent, sans précautions mithridatisantes, semble certaine ; de plus, circonstance aggravante, il s'agissait de brûlés graves, dont le foie est, on le sait, soumis à rude épreuve par les nécessités de détoxications qui lui sont imposées, par la maladie des brûlés.

II - RELATIONS D'ACCIDENTS HEPATIQUES GRAVES SURVENUS A LA SUITE D'INTERVENTIONS CHIRURGICALES PRATIQUEES SOUS ANESTHESIE GENERALE COMPORTANT L'HALOTHANE

Les observations relatées ci-après, vont faire état d'accidents hépatiques graves, la plupart du temps mortels, survenus à la suite d'interventions chirurgicales diverses pratiquées sous anesthésie générale comportant l'halothane.

Sporadiquement, on publie de telles observations. Il ne s'agit pas de séries, mais bien d'accidents isolés, dont la fréquence est faible relativement au nombre d'anesthésies comportant l'halothane distribuées de par le monde. Ainsi, en Grande-Bretagne, le nombre d'anesthésies pratiquées avec l'halothane de 1958 à 1963 est de : 6 048 000 (chiffre calculé sur une consommation moyenne de 15 ml d'halothane par intervention).

Or, dans ce même pays et pendant la même période, seulement 10 cas d'accidents hépatiques post-opératoires après anesthésies comportant l'halotane, ont été publiés.

L'analyse critique de ces observations n'en devra être que plus attentive.

1 - En 1958, VIRTUE et PAYNE[38], rapportent le cas d'une femme, âgée de 39 ans, opérée d'une cholécystectomie avec cholangiographie sous anesthésie générale comportant l'halothane, qui mourut onze jours plus tard d'une insuffisance hépatique aiguë.

A l'autopsie, nécrose du foie + pancréatite aiguë.

---

2 - Toujours en 1958, [illegible], GALLA, VANDAM[39], publient l'observation d'un homme, âgé de 45 ans, opéré d'une valvuloplastie aortique sous anesthésie à l'halothane-cyclopropane. Il mourut le 6ème jour. A l'autopsie : nécrose centrolobulaire avec congestion chronique passive du foie. Cet homme avait des antécédents de dysfonctionnement hépatique.

---

3 - En 1958 encore, HALL[40], rapporte le cas d'un malade de 21 ans, ayant déjà subi une lobectomie temporale droite et pour lequel une craniotomie exploratrice était projetée. En 3 semaines, il reçut 7 anesthésies, dont 4 à l'halothane et protoxyde d'azote ; le malade mourait 2 jours après la dernière anesthésie, des suites d'hématuries et de tendance générale au saignement. L'autopsie montrait seulement une légère congestion du foie et des reins.

L'auteur pense que l'halothane était étranger à l'étiologie de l'évolution pathologique et du décès.

---

4 - En 1959, BARTON[41] observe 2 cas :

- un homme présentant un ictère 3 semaines après une prostatectomie.
- un enfant de 11 ans, apparition d'un ictère 1 semaine après réduction d'une fracture.

---

5 - En 1960, VOURC'H, SCHNOEBELEN, BUCK et FRUHLING[42] publient le cas d'un homme de 35 ans, en parfait état général, indemne de toute tare. Opéré d'une hernie inguinale droite et de plastie de cicatrice appendiculaire ancienne sous anesthésie comprenant: pentothal-pethidine, gallamine, protoxyde d'azote et oxygène, halothane donné au vaporisateur de Boyle. Il semble que la respiration fut assistée manuellement.

Décès le 4ème jour avec ictère, oligurie, azotémie, myalgies et fièvre élevée. L'examen anatomo-pathologique montra une hépatite aiguë dégénérative et une nécrose totale du parenchyme rénal.

---

6 - En 1962, TEMPLE, COTE, GORENS[43], rapportent le cas d'un homme de 44 ans, opéré une première fois d'une greffe cutanée du membre inférieur sous halothane. Vingt-cinq jours plus tard, thyroïdectomie subtotale ; l'anesthésie est alors administrée avec du

pentothal, halothane. Le 2ème jour après l'opération, ictère et anurie ; le 3ème jour décès en syndrôme hépato-néphritique.

A l'autopsie : nécrose massive du foie.

Les auteurs pensent que l'halothane peut être soupçonné, mais que rien ne peut être prouvé.

---

7 - En 1963, BRODY et SWEET[44] décrivent 4 cas, dont 3 mortels, d'atrophie jaune aiguë du foie, impliquant l'halothane comme agent causal.

Cas nº 1 : Il s'agit d'une femme de 70 ans, opérée d'une cholécystectomie sous anesthésie comprenant un système semi-ouvert endotrachéal, induction au thiamylal IV, protoxyde d'azote-oxygène-halothane dont la concentration variait de 0,4 % à 0,8 % distribué à l'aide d'un vaporisateur "copper kettle" et D.Tubocurarine à l'ouverture de la cavité péritonéale. Respiration assistée et contrôlée.

Le 12ème jour post-opératoire, apparition de vomissements, le 15ème ictère, le 17ème coma, décès le 20ème jour.

Nécrose hépatique massive à l'autopsie.

Cas nº 2 : Femme de 74 ans, également opérée d'une cholécystectomie sous anesthésie avec système semi-ouvert, intubation trachéale, induction ou thiamylal, protoxyde d'azote, oxygène et halothane à la concentration de 0,4 % à 1 % d'un vaporisateur "copper kettle". Respiration assistée ou contrôlée.

Le 9ème jour post-opératoire : fièvre, puis ictère et coma.
Elle décédait le 43ème jour après l'opération.

A l'autopsie : nécrose massive du foie.

Cas nº 3 : Homme de 63 ans, présentant un décollement de la rétine. Anesthésie en système semi-ouvert, intubation trachéale, thiamylal, protoxyde d'azote, oxygène, halothane entre 0,8 et 1 %.

Au 3ème jour : anorexie, asthénie, puis nausées et ictère.
Décès au 16ème jour.

A l'examen anatomo-pathologique : nécrose du foie, cirrhose de type post-nécrotique.

Cas n° 4 : Ablation d'une tumeur du sein chez une femme de 51 ans, sous anesthésie comprenant :thiamilal, protoxyde d'azote et oxygène, halothane à une concentration variable de 0,6 à 1 %.

Le 2ème jour post-opératoire : douleur de l'hypochondre droit, nausées, vomissements, température.

On pratiqua alors une cholécystectomie sous anesthésie en système semi-ouvert, intubation trachéale, thiamylal, halothane, protoxyde d'azote et oxygène, gallamine pour la relaxation musculaire.

Le 5ème jour post-opératoire : apparition d'urticaire et de fièvre.

Le 11ème jour : ictère.

Guérison le 35ème jour.

Les biopsies du foie étaient normales avant l'intervention pour les deux premières malades. Il paraît ici significatif que 3 sur 4 des malades présentaient des interventions sur le tractus biliaire.

8 - BUNKER et BLUMENFELD[45], en 1963, publient 2 cas mortels de nécrose hépatique :

Cas n° 1 : Jeune fille de 16 ans présentant une profonde coupure au niveau du poignet droit, causée par une chute. Bon état général.

Anesthésie comprenant : pentothal - halothane - oxygène, Respiration contrôlée et même assistée au début, puis spontanée pendant la majeure partie de l'intervention.

Le 6ème jour : température élevée - pouls à 100.

Le 10ème jour: la malade devint anurique, tendance au saignement le 11ème jour, syndrôme hémorragique et symptômes cérébraux le 12ème jour. Elle mourut le 13ème jour.

A l'autopsie : des coupes des lobes droit et gauche du foie montrèrent une nécrose massive ayant détruit plus des 4/5° du foie.

Cas n° 2 : Homme de 67 ans, opéré une première fois d'un ulcère perforé et une 2ème fois, dix jours après, pour gastrectomie. Pendant ces 2 opérations, l'anesthésie comprit : pentothal, halothane, protoxyde d'azote et oxygène, succinylcholine.

4 jours après la 2ème opération, la température augmenta, puis apparition d'ictère et d'oligurie. Décès du patient 19 jours après la première et 9 jours après la seconde opération.

A l'autopsie : importante nécrose aiguë du foie. Réaction cellulaire peu sévère. Aucune évidence de cirrhose ou d'hépatite interstitielle qui aurait pu suggérer une maladie du foie antérieure.

---

9 - LINDENBAUM et LEIFER (1963)[46] rapportent 9 cas de troubles hépatiques après anesthésie à l'halothane, dont un cas mortel.

Tableau résumant ces cas :

Age	Nature de l'interv. et anesthésie	Etat hép.clinique ou biologique	Délai d'apparit. des troubles	Délai de guérison
52	.sesamoïdectomie pied droit halothane + N_2O 2 ans + tard : arthrodèse pied D. halothane + N_2O	arthrodèse tibio-tarsienne 1,5 mois avt.jambe atrophiée par PAA.BEG. BEG. SGOT = 19 U	24 h : ↗ fièvre 4°j : ictère 24h : ↗ fièvre 7°j : hépatomégalie SGOT = 597 U	3 mois 3 mois SGOT : N
50	.excision de polypes du colon cyclopropane-halothane N_2O.exploratrice 3 j après cyclopropane .1 an + tard : hernie halothane - N_2O	foie N pendant l'interv. septicémie ?	48 h : ↗ fièvre 25°j : ictère 24 h : ↗ fièvre 12° j: SGOT=800 U 1mois: SGOT=240 U	4 mois
62	.vulvectomie halothane N_2O 5 transfusions .greffes cutanées 1sem après halothane N_2O	examen physique N;	24 h : ↗ fièvre vomissement pendant 4 jours. 3° j : ↗ fièvre vomissts pendant 3 semaines. 29°j : SGPT =59 U:	
	.18 j.après:ablation masse rein G. .2 mois après 1°interv excision kyste rein G halothane N_2O	examen physique N; SGOT = 30 U	pendant 5j.:vomiss fièvre ↗ SGOT=SGPT=340 U	10j + tard SGOT = 75 SGPT = 30
60	.vulvectomie halothane-N_2O	examen phys. N	48h : ↗ fièvre nausées + sem. 12°j: urticaire 21°j:anorexie hepatomegalie SGOT = 310 U	46 j. BEG SGOT = 440 U:
59	.cystoscopie-biopsie rectale Halothane-N2O Gastrectomie Halothane.N_2O 1mois après:colectomie et coecostomie Halothane.N_2O	examen phys. N fonctions hépat.N ulcère gast.perforé 6 j.après	N 24 h : ↗ fièvre ictère	2 mois
72	.biopsie masse rein D. Halothane. N_2O 4 j.après:ablation de la masse. Halothane. N_2O Laparotomie explorat. cyclopropane. N_2O	biopsie du foie : aires de nécrose. ablat.vés.biliaire	24 h : ↗ fièvre 24 h : ↗ fièvre 12°j :hépatomégalie 13°j : SGOT=1600 U: ictère 17°j : SGOT=2800	3 mois tests hépatiques N
16	.Ponction genou D. Halothane. N_2O 5 j.après:arthrotomie genou D. Halothane. N_2O	examen physique N	Clochers thermiques 5°j.: ↗ fièvre adénopathie généralisée - céphalées-anorexie	tests hépat. N : 56 j. après l'intervention
34	.Appendicectomie Halothane. N_2O	ex.phys:sensibilité hypochondre D	24h : ↗ fièvre 11°j: anorexie-asthénie-nausées hépatomegalie-ictère	tests hépatiques N:16sem après l'intervention

Le dernier cas est celui du malade qui est décédé. Il s'agit d'un homme de 49 ans, alcoolique chronique. Laparotomie pour ulcère duodénal perforé. Anesthésie : halothane. N_2O. Le foie semblait normal. Clocher thermique immédiat, mais la température revint à la normale le 7ème jour post-opératoire.

1 mois après : gastrectomie partielle + vagotomie sous anesthésie comprenant méthoxy-flurane et N_2O.

Poussée fébrile, asthénie et ictère scléral dès les premières 48 h .

Le 3ème jour : SGOT = 720 U
Le 7ème jour : coma
pneumonie - hémorragies.

Décès en état de choc le 11ème jour post-opératoire.

A l'autopsie : disparition presque complète de la structure hépatique normale avec nécrose marquée et infiltration graisseuse.

---

10 - TORNETTA et TAMAKI (1963)[47] présentent, eux aussi, 2 cas mortels après anesthésie à l'halothane.

Cas n° 1 : Il s'agit d'une femme âgée de 68 ans où l'intervention avait pour but l'ablation d'une tumeur du sein droit. Antécédents et examen physique normaux. L'anesthésie comprend l'administration de pentothal, succinylcholine, protoxyde d'azote, oxygène et halothane dont la concentration varie entre 0,4 % et 2,5 %.

Le 9ème jour post-opératoire, elle subit une nouvelle anesthésie avec le même protocole et la même technique pour une greffe de la peau au niveau du creux axillaire droit. Deux jours après cette 2ème intervention, apparition de fièvre, nausées et vomissements.

Le 20ème jour : ictère.

Une radiographie suggérant la possibilité de calculs biliaires, une laparotomie exploratrice fut réalisée 35 jours après la 1ère intervention, avec pentothal, succinylcholine, cyclopropane. La vésicule et les voies biliaires apparurent normales. L'ictère devint de plus

èn plus sévère et la malade mourut le 17ème jour post-opératoire.

A l'autopsie le foie fut trouvé petit et contracté et à l'examen microscopique, on notait un degré frappant de nécrose hépatique, prédominant dans la région centro-lobulaire.

Cas n° 2 : Femme de 62 ans, opérée d'une cholécystectomie pour lithiase biliaire. Antécédents et examens physiques normaux.

L'anesthésie est faite avec du pentothal, succinylcholine halothane distribué au fluotec à une concentration variant de 0,5 % à 2 %, protoxyde d'azote et oxygène. Respiration assistée.

Vingt-et-un jours après l'opération, apparition d'un ictère, température élevée, puis coma et décès au 36ème jour.

A l'examen anatomo-pathologique : destruction diffuse et extensive des cellules hépatiques. Nécrose essentiellement centro-lobulaire avec quelque extension à la périphérie.

Bien que la possibilité d'une hépatite d'origine virale suraiguë ne puisse être totalement exclue disent les auteurs, les résultats des examens histologiques du foie, dans les 2 cas, étaient pratiquement identiques et similaires à ceux déjà décrits de nombreuses fois et acceptés comme étant caractéristiques d'empoisonnements par le chloroforme ou le tétrachlorure de carbone.

---

11 - CHAMBERLAIN (1963)[48] rapporte 2 cas d'ictère, dont un mortel, après anesthésie à l'halothane.

Cas n° 1 : Femme de 55 ans, subissant d'abord un curetage, puis une hystérectomie 15 jours plus tard.

Le 10ème jour post-opératoire : clocher fébrile.
Le 11ème jour post-opératoire : ictère, urine foncée.

Décès le 18ème jour.

A l'autopsie : nécrose hépatique.

Cas n° 2 : Femme de 47 ans, chez laquelle on fit d'abord un curetage, puis une hysterectomie dans la quinzaine.

Ictère au 5ème jour.
Bon état général au bout de 3 semaines.

---

12 - HEIDENBERG, TORIO et CEBULA (1963)[49] publient le cas d'un homme âgé de 57 ans, opéré d'une hernie crurale gauche. Antécédents normaux, si ce n'est une hernie inguinale droite opérée sous anesthésie rachidienne quelques mois auparavant.

L'anesthésie fut induite avec du pentothal et maintenue pendant 2 h avec protoxyde d'azote et oxygène, l'halothane étant administré à la concentration variable de 0,5 à 1 %.

Trois jours plus tard, le sujet subit une ligature de saphène avec le même protocole anesthésique, l'halothane étant donné à des concentrations variant entre 0,8 % et 1,2 %.

La température s'éleva, le 6ème jour post-opératoire (40°5).

Le 12ème jour, un examen physique révéla un léger ictère scléral et un foie palpable.

Une biopsie du foie effectuée le 21ème jour, montra une considérable infiltration graisseuse et une nécrose parenchymateuse importante.

L'état clinique du patient s'améliora progressivement, ainsi que les tests des fonctions hépatiques.

On pratiqua une nouvelle biopsie hépatique le 60ème jour : amélioration considérable, mais présence de fibrose pouvant indiquer le début d'une cirrhose post-nécrotique.

Ici encore, le malade avait été soumis, dans un laps de temps court, à une administration répétée d'halothane

---

Décès : 5 jours après l'hystérectomie.

A l'autopsie : petit foie mou et flasque. Disparition de la structure normale, nécrose massive sans prolifération cellulaire ou réaction lymphocytaire et hystocytaire.

Encore en 1964, SLATER et ses Coll.[55] rapportent un cas mortel, après double anesthésie à l'halothane.

Il s'agit d'un homme, âgé de 54 ans, présentant un glioblastome multiforme.

1ère craniotomie, du côté gauche de l'occipital, anesthésie à l'halothane-oxygène pendant 9h 30. 3 litres de sang furent donnés au cours de l'intervention. Etat épileptique post-opératoire.

2ème craniotomie, 13 jours après :

pentothal - succinylcholine - halothane - oxygène.
système semi-clos - 5h 30 d'anesthésie.
On transfusa 2 litres de sang et une hypotension à 4 mm de Hg fut notée pendant 5 minutes.

Le déroulement post-opératoire fut satisfaisant jusqu'au 6ème jour, date à laquelle le malade présenta une légère élévation de la fièvre.

8ème jour : ictère.
9ème jour : SGOT : 650 U
Vomissements - aspiration gastrique.
10ème jour : hémorragie gastro-intestinale.
bronchoscopie - trachéotomie.
Décès.

A l'autopsie : nécrose marquée des cellules du foie, des cellules hépatiques viables ne se trouvant plus qu'à la périphérie des lobules. Infiltration graisseuse surtout dans les aires de nécrose.

Ces diverses relations d'accidents graves ont évidemment fait l'objet de très nombreuses discussions, que nous présenterons au chapitre IV.

Chapitre III

OBSERVATIONS CONCERNANT 146 MALADES ANESTHESIES AVEC HALOTHANE

I/ PROTOCOLE D'ADMINISTRATION DE L'HALOTHANE.

II/ CANEVAS D'ANALYSES CLINIQUE ET BIOLOGIQUE D'ACTION de L'HALOTHANE SUR LE FOIE.

III/ TABLEAUX ANALYTIQUES DES OBSERVATIONS ET REPRESENTATION GRAPHIQUE DES RESULTATS BIOLOGIQUES.

I/ PROTOCOLE D'ADMINISTRATION DE L'HALOTHANE

Procédés utilisés par les divers praticiens

Toutes les méthodes d'anesthésie par inhalation ont été appliquées à l'halothane :

- système ouvert,
- système semi-ouvert,
- système clos.

C'est MARRETT[56] qui, le premier en 1957, utilisa un système clos, mode circuit filtre avec un débit de 500cm3 d'oxygène par minute, et ceci dans 1550 cas.

On lui fit de nombreuses objections, mais des expériences en laboratoire (DUNCAN et RAVENTOS[20] - 1959) et en clinique (MARRETT[57] - 1959 ; ROBSON et Coll.[58] -1959) ont démontré qu'elles n'étaient pas fondées : la con-

centration en halothane des gaz circulants reste habituellement constante au cours de l'anesthésie parce qu'il s'établit un équilibre entre les milieux absorbants tissulaires du patient et le milieu aérien.

MARRETT disait : "Il est actuellement bien établi que l'utilisation d'un système clos est une méthode sûre et économique d'administrer l'halothane, à la quantité de 5 ml à 6 ml/h . A mon avis, c'est le mode d'administration le plus sûr et le plus commode pour la majorité des cas, y compris la chirurgie d'urgence et la traumatologie."

Les systèmes de distribution, principalement utilisés, sont les suivants :

- la bouteille à "trilène" des machines Boyle et Marrett
- l'inhalateur E.M.O.
- le "copper kettle"
- la bouteille à éther d'Heindbrink
- la bouteille Rowbotham
- le "Fluotec" Marks I et II.

Procédés de distribution que nous avons employés

Pour notre part, sur quelques 4500 anesthésies à l'halothane données jusqu'à mai 1963 :

- 4000 au moins ont été distribuées en système clos (la plupart en circuit filtre, quelques-unes en va-et-vient).

- 500 environ ont été données en système ouvert avec Fluotec.

Nous avons continué d'employer ces 2 procédés.

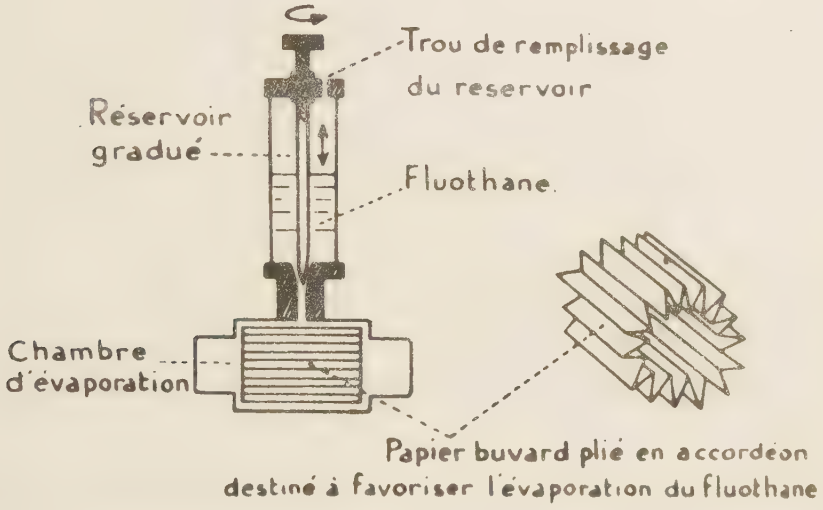
A) Technique d'administration de l'halothane en système clos

Elle a été décrite dans la thèse de Mme FOUQUES[59] (1961).

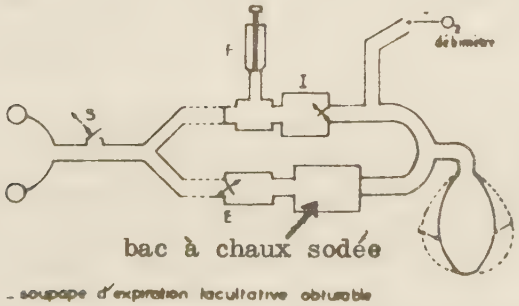
- le distributeur :

est un stilligoutte, dont le débit, réglable à volonté, aboutit à une chambre d'évaporation située sur le trajet des gaz respiratoires.

Ce distributeur pourrait facilement être remplacé par n'importe quelle seringue dont le piston serait commandé par une vis, débitant sur une chambre d'évaporation.



- montage en circuit filtre :

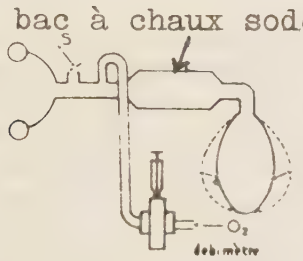


S - soupape d'expiration facultative obturable
F - distributeur d'Halothane
I - valve d'inspiration
E - valve d'expiration

le distributeur est placé dans le circuit, sur l'inspiration.

- montage en va-et-vient :

Le stilligoutte est interposé sur l'alimentation en O_2 du va-et-vient.



- le déroulement de l'anesthésie :

a) la chasse d'azote :

Le masque étant bien ajusté sur la face du patient, la soupape d'expiration étant ouverte, on assure un grand débit d'oxygène (15 à 20 litres par minute) pendant environ 20 à 30 cycles respiratoires, le ballon étant maintenu à peu près totalement collabé.

b) induction :

Le ballon étant aux 3/4 plein d'oxygène, on diminue le débit d'oxygène au taux approximatif supposé de consommation du patient (400 $\pm$ 100 ml/minute pour un adulte), puis on ferme la soupape d'expiration et on fait écouler de l'halothane par le stilligoutte.

La quantité nécessaire à l'induction, avec les circuits filtres que nous utilisons, semble être de 2 à 4 ml pour un adulte. Systématiquement, nous débitons une dose liminaire de 2 cm^3 dans la chambre d'évaporation.

Cette quantité, 2cm^3, si elle était vaporisée instan-

tanément, par rapport au volume gazeux contenu dans circuit filtre + espace aérien du malade, réaliserait une concentration de 4 % environ d'halothane vapeur dans l'atmosphère proposé au malade, en raisonnant par l'absurde, c'est-à-dire en admettant qu'aucun prélèvement d'halothane n'existe au niveau de la circulation sanguine pulmonaire.

Ces 2cm3 étant distribués, nous attendons une minute environ que nous estimons nécessaire pour l'évaporation de l'halothane et la réalisation de l'équilibre entre organisme du malade et atmosphère du système clos, ceci dans le cas d'une ventilation pulmonaire normale ; nous attendons plus longtemps dans le cas où le malade hypoventile pour causes diverses, volontaires ou involontaires (exemple : réduction de fréquence par prémédication).

En pratique, il est rare que ces 2cm3 suffisent pour réaliser une induction au stade chirurgical ; après encore une minute (temps de réalisation de l'effet, l'état d'équilibre atmosphère - organisme étant atteint), on ajoute 1cm3, et etc .... jusqu'à stabilisation du degré de narcose désiré.

Le plus souvent, il est nécessaire, étant donné la parésie musculaire faciale, de placer dans le bucco-pharynx une canule de type Mayo ou Berman. Cette parésie massétérine et la facilité d'introduction de la canule, constituent de bons tests de l'obtention du stade chirurgical.

c) maintien :

Pour connaître le degré de narcose, on se base sur des signes uniquement cliniques : critères respiratoires et circulatoires, ajoutant, si besoin est, l'halothane ½ ml par ½ ml , ou le retirant par ventilation soustractive, si un état de dépression ventilatoire et circulatoire apparaît.

Ce qui compte, avant tout, c'est l'observation clinique continue de la ventilation et de la circulation du patient.

On a objecté la résistance mécanique que ce système clos, circuit filtre, oppose à la ventilation et l'in-

suffisante épuration de l'atmosphère en CO_2, qu'il réalise.

Mme FOUQUES[59], dans sa thèse, a étudié ce problème: elle a fait apparaître, d'une part, la faible valeur numérique de la résistance mécanique pneumatique de ces appareillages, et d'autre part, des états d'équilibre acide-base ne comportant pas d'acidose gazeuse en fin d'anesthésies de durée supérieure à une heure.

d) sortie de narcose :

On retire le masque et on laisse le malade respirer à l'air libre.

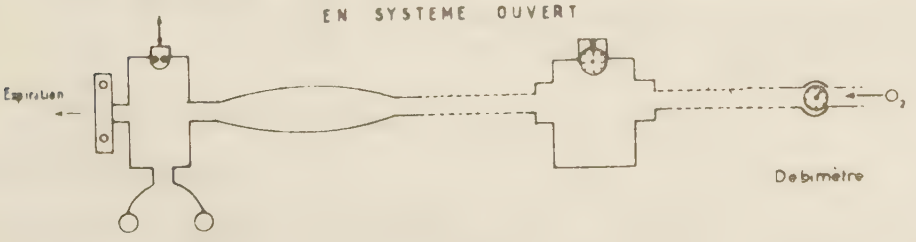
Le retour à la conscience (obéissance à un ordre simple) chez un malade n'ayant subi aucune prémédication, varie de 2 à 10 minutes.

B) Technique d'administration de l'halothane en système ouvert

Elle a été décrite dans la thèse de M. MERLOT[60] (1963). L'inhalateur employé est l'inhalateur dit sans rebreathing S.M.2 de ROBERT et CARRIERE. Le distributeur est un fluotec Mark II avec graduations en 0,5 volume % d'halothane. Il est toujours réglé de manière à ce que le titre volumétrique en halothane de l'atmosphère à la sortie du distributeur reste constant quel que soit le débit d'oxygène véhiculé ; quelle que soit la ventilation du patient, au moins 6 litres d'oxygène/minute, sont débités.

SCHEMA DE DISTRIBUTION DE L'HALOTHANE

EN SYSTEME OUVERT



- le déroulement de l'anesthésie :

L'induction se pratique en réglant le débit d'oxyg à 8 litres/minute environ (jamais moins de 6 litres, même pour les jeunes enfants ; afin de rester dans la portion rectiligne de l'abaque jointe à l'appareil (le pourcentage d'halothane distribué étant pour un même r glage du vaporisateur, indépendant du débit) et en fix la graduation du fluotec à 3 à 4 % d'halothane jusqu'à l'obtention de la narcose chirurgicale.

Le maintien de l'anesthésie s'obtient ensuite en administrant des titres en halothane de l'ordre de 0,5 à 1 % avec possibilités d'augmenter si besoin est.

L'appréciation du degré de narcose se fait suivant des épreuves telles que réflexe palpébral, relâchement de la mâchoire mais, aussi et surtout, en se basant sur les tests circulatoires (identiques à ceux du système clos) et ventilatoires. Mais la valeur de la ventilatio pulmonaire est moins facile à apprécier qu'en système clos puisque l'apport d'oxygène (8 litres/mn) a une valeur numérique proche de celle de la soustraction volumétrique inspiratoire du malade, le repérage de la fréquence respiratoire seule subsiste.

II/ CANEVAS D'ANALYSES CLINIQUE ET BIOLOGIQUE D'ACTION DE L'HALOTHANE SUR LE FOIE

A) Canevas d'observation clinique :

Notre expérience a porté sur 176 cas :

dont 146 malades qui ont subi une anesthésie générale comportant l'halothane.

30 malades qui ont subi une anesthésie générale avec d'autres drogues que l'halothane.

Pour chaque malade, nous avons noté :

Passé sanitaire :

- surtout digestif : la chronologie des troubles dige-

tifs passés, par rapport à l'intervention.

- douleur : topographie - qualité - rythme.
- troubles de l'appétit, réactions digestives à telle alimentation, le malade vomit-il fréquemment, notamment vomissements biliaires ?

- les anesthésies générales déjà subies :

- à quelle occasion ?
- avec quels anesthésiques ?
- suites digestives (le malade a-t-il vomi ou non ?)

La présente intervention :

- sa nature, ses incidences directe ou indirecte sur l'appareil peritoneo-digestif.

Prémédication :

- sa nature.

Anesthésie :

- les associations (penthiobarbital-curarisants - protoxyde d'azote, etc...)
- mode de distribution de l'halothane.
- quantité d'halothane utilisée (dans le cas de distribution en système clos).
- durée de l'anesthésie.
- durée de l'intervention.
- temps de réveil.

Période post-opératoire :

- Les réactions digestives au jour le jour, pendant la semaine suivant l'intervention.
  - vomissements : chronologie par rapport à l'anesthésie volume - nature.
  - diarrhée.
  - reprise du transit des gaz.
  - tolérance post-anesthésique des boissons et alimentation.

L'essentiel de ces observations cliniques, pour chaque malade de notre série, prendra place dans le tableau analytique III.

B) Procédé de surveillance biologique choisi

D'après les observations faites, soit sur les animaux d'expérience, soit lors des autopsies citées dans le chapitre précédent, les lésions paraissent, en majorité, consister en une CYTOLYSE DES CELLULES HEPATIQUES à l'instar de celles que l'on observe, par exemple, dans les hépatites à virus.

Nous nous sommes donc attachée à rechercher le témoignage biologique de cette cytolyse après anesthésies à l'halothane, dans les jours qui l'ont suivie.

La mesure de la teneur du sérum en TRANSAMINASES, par sa sensibilité et par la grande précocité de ses variations positives lors d'une atteinte hépatique est très généralement adoptée, actuellement, pour déceler une hépatite avec cytolyse, même à un stade infraclinique. C'est pourquoi nous avons choisi ce test, à l'exclusion du dosage du fer sérique et de la vitamine B_{12}.

I - JUSTIFICATION DU CHOIX DU TEST DE CYTOLYSE : DETERMINATION DES VARIATIONS DES TRANSAMINASES.

A) Le syndrôme de cytolyse hépatique

- BOIVIN P. et AUZERY Ph. (1962)[61] rapportent que, depuis longtemps FAUVERT R. a développé une analyse de l'exploration fonctionnelle hépatique groupée en syndrômes biologiques. Dans ce cadre, les troubles des activités métaboliques du foie peuvent se classer en deux grands groupes :

  . d'une part, le syndrôme hépatoprive ou de déficit cellulaire, dont les meilleurs témoins sont la chute du cholestérol estérifié, l'hypoalbuminémie et les déficits dans les facteurs de coagulation synthétisés par le foie. La sensibilité de ce syndrôme hépatoprive est limitée par le fait que le déficit ne s'exprime que lorsque plus de la moitié du parenchyme hépatique est mise hors de fonction ; or, l'on sait l'importance de la réserve fonctionnelle hépatique.

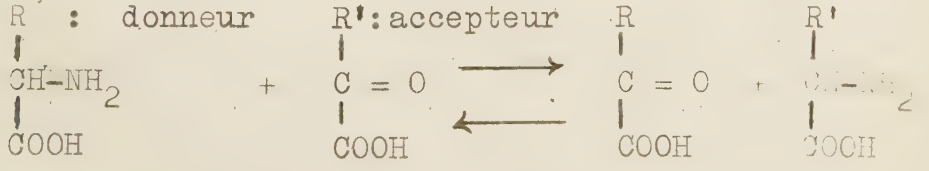
  . d'autre part, le second groupe traduit la pathologie du "foie présent", l'atteinte des cellules

épithéliales, c'est le "syndrôme de cytolyse".FAUVERT R. (1963)[62] précise que le terme de cytolyse est pris habituellement dans un sens morphologique : il représente les altérations structurales dont l'boutissement est la destruction cellulaire ; les stades successifs de cette destruction sont bien connus : disparition de l'ergastoplasme, oedème ou "ballonnisation" cellulaire, homogénéisation, puis vacuolisation du cytoplasme dont l'affinité tinctoriale se modifie, pycnose du noyau, éclatement de la cellule et résorption progressive de ses résidus. Ces altérations morphologiques semblent identiques quelle que soit la cause anoxique, toxique, ou infectieuse de la cytolyse. Mais, même les plus précoces d'entre elles ne sont que la conséquence tardive de "lésions biochimiques".

Un ensemble d'expériences montre que la lyse cellulaire est précédée d'un stade de lésions biochimiques qui peuvent précocement avoir leur reflet dans des modifications du milieu plasmatique. Les troubles de la perméabilité de la membrane cellulaire, puis la rupture de celle-ci ont pour conséquence le passage dans le sang circulant de substances contenues dans la cellule hépatique. Ces substances sont, soit des matériaux cellulaires, soit des principes vitaminiques ou enzymatiques. Leur apparition ou leur élévation dans le sérum sanguin signale alors l'existence d'une lésion cellulaire plus ou moins sévère, totale ou partielle, réversible ou non. Nombreux sont ceux de ces corps qui ont été jusqu'ici étudiés ; citons, parmi eux : le fer, la vitamine B_{12}, les transaminases, les aldolases.

B) Rappel de chimie biologique :

D'après BESSON R. (1964)[63] les transaminases ou aminophérases réalisent le passage du groupe aminé d'un γ- amino-acide sur la fonction cétone d'un acide α cétonique.



TRANSAMINATION

L'acide aminé donneur d'ammonium est ramené à l'état d'acide ∝ cétonique, tandis que l'acide ∝ cétonique accepteur est transformé en acide ∝ aminé.

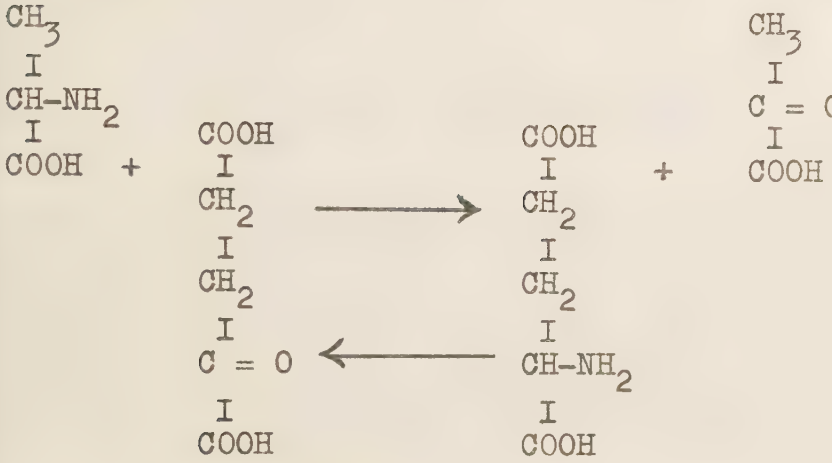
Le coenzyme est le pyridoxal phosphate, noyau de la vitamine B6.

L'accepteur est le plus souvent l'acide ∝ cétoglutarique, tandis que tous les acides aminés peuvent être donneurs : c'est un processus général du métabolisme des acides aminés. A l'état normal, ces enzymes restent intracellulaires ; on ne les trouve dans le sérum qu'en petite quantité ; au contraire, dans les cas de nécrose cellulaire, plus particulièrement au niveau du tissu cardiaque ou hépatique, les taux sériques peuvent être considérablement augmentés, d'où l'intérêt clinique de ce titrage.

Dans le sérum, on trouve deux types d'enzymes qui se différencient par le substrat sur lequel ils agissent. Ce substrat comporte un accepteur qui leur est commun : l'acide ∝ cétoglutarique. Pour la transaminase glutamique-pyruvique T.G.P., le donneur est l'alamine ; il y a formation, suivant une réaction réversible, d'acide glutamique et d'acide pyruvique. Pour la transaminase glutamique-oxalo-acétique T.G.O., le donneur est l'acide aspartique et il se forme de l'acide glutamique comme plus haut et de l'acide oxalo-acétique.

Transaminase glutamique-pyruvique :

Alanine + acide ceto-glutarique ⇌ acide glutamique + acide pyruvique



acide aspartique + acide oxaloacétique

Transaminase glutamique - oxaloacétique

Pour les deux enzymes, l'activité sera appréciée dans le sens de l'amination de l'acide ∝ cetoglutarique en acide glutamique.

C) Technique de dosage employée

La méthode employée est celle de FRANKEL et REITMAN. C'est une méthode colorimétrique dont le principe est le suivant : les acides cétoniques résultant de l'action enzymatique sur le substrat (ac. pyruvique ou acide oxaloacétique) sont dosés par colorimétrie après transformation en 2-4 dinitrophénylhydrazones ; on opèrera, malheureusement, en présence d'un excès d'acide ∝ cétoglutarique du substrat, qui donnera, lui aussi, une hydrazone.

REITMAN et FRANKEL[64], en 1957, proposent une variante qu'ils considèrent comme psécialement adaptée à la routine : la température d'incubation est de 40° au lieu de 26° et les temps passent à 30 mn pour la TGP, et à 60 mn pour la TGO (ce qui permet dans ce dernier cas, la transformation de l'acide oxaloacétique en acide pyruvique) ; le temps de formation de l'hydrazone est de 20 mn. La densité optique sera mesurée directement après addition de soude, au colorimètre à 505 mμ, contre un blanc obtenu avec le sérum et les réactifs, mais sans incubation ; la courbe d'étalonnage est construite à partir d'une solution titrée d'acide pyruvique, mais le mode d'expression des résultats est l'unité spectrophotométrique.

Une série de sérums a été titrée, en même temps, avec la méthode spectrophotométrique et, avec la méthode colorimétrique de Reitman et Frankel, la corrélation a été excellente pour la T.G.O. et la T.G.P. La courbe d'étalonnage a été établie de façon habituelle en traitant des solutions d'acide pyruvique de concentrations croissantes, comme le dosage lui-même, en prenant, toutefois, la précaution supplémentaire d'y adjoindre des concentrations décroissantes de solution d'acide α cétoglutarique pour se mettre ainsi, dans les conditions les plus rapprochées possible du dosage. Au lieu d'exprimer les résultats directement en pyruvate, les auteurs établissent la correspondance entre les micromoles de pyruvate et les unités spectrophotométriques. Ils justifient la méthode par les différences des densités optiques à 505 mμ entre les hydrazones des acides α cétogluratique, pyruvique et oxalo-acétique. Ils se placent, par la concentration des réactifs, dans des conditions telles que l'acide pyruvique et l'acide oxalo-acétique, produits par la réaction, sont dans une proportion suffisante par rapport à l'acide α céto-glutarique du substrat.

Dans ces conditions, que nous avons respectées, les valeurs normales sont situées entre 5 et 45 unités pour 100 ml de plasma.

D) Etude de la variation des transaminases dans les hépatites.

Les transaminases glutamique oxaloacétique et glutamique pyruvique sont présentes en grande quantité dans le foie de l'homme et des animaux. D'autres organes sont très riches en T.G.O. : le coeur dont la teneur est supérieure à celle du foie, les muscles squelettiques, les reins, le pancréas. Par contre, la T.G.P. n'est contenue en grande quantité que dans le foie et les reins.

OIVIN et AUZEPY(1962)[61] signalent que quelques cas d'hépatites toxiques au tétrachlorure de carbone ont été rapportées, l'hypertransaminasémie y a atteint des chiffres extrêmement élevés et, dans les cas non mortels a été transitoire, chutant rapidement pour revenir à la normale en quelques jours. MOLANDER et ses Coll. citent le taux record de 27480 unités spectrophotométriques de T.G.O. par ml de sérum.

Dans les hépatites virales humaines, l'élévation des 2 transaminases est constante et peut être considérable. Elle précède de quelques jours et parfois de plusieurs semaines, l'apparition de l'ictère et atteint son maximum soit au moment de l'installation de celui-ci, soit plus tardivement. Dans la majorité des cas, le taux de la T.G.P. dépasse celui de la T.G.O, mais ce fait n'est pas absolument constant.

La chute s'amorce précocement : elle est plus rapide pour la T.G.O. que pour la T.G.P. : le rapport $\frac{TGO}{TGP}$ s'abaisse pour passer par un minimum souvent inférieur à 0,50 ; puis les courbes représentatives des variations des 2 transaminases se rejoignent et se croisent à la phase de guérison où le rapport $\frac{TGO}{TGP}$ redevient normal (voisin de 1,5).

La durée totale de l'hypertransaminasémie varie d'un cas à l'autre ; dans les cas les plus bénins, elle est inférieure à 3 semaines, plus souvent alle atteint 5 ou 6 semaines.

Il ne semble pas qu'il y ait de relation étroite entre l'intensité de l'hypertransaminasémie et sa durée et il n'est pas prouvé que chez l'homme existe une proportionnalité entre la gravité clinique de l'hépatite et le degré d'élévation de la transaminasémie.

Il n'y a pas non plus de corrélation étroite entre l'élévation de la transaminasémie et les perturbations d'autres épreuves fonctionnelles hépatiques (bilirubinémie, chute du taux d'estérification du cholestérol, déficit des éléments du complexe prothrombique, positivité des réactions de floculation). Il n'existe pas non plus de corrélation évolutive : dans les cas habituels, les signes biologiques de l'insuffisance hépatique sont corrigés avant que le taux des transaminases ne soit redevenu normal ; les réactions de floculation ne disparaissent souvent qu'un peu plus tard.

La prolongation anormale de l'hypertransaminasémie fait redouter la persistance de l'évolutivité. Les rechutes, ictériques ou non, de l'hépatite se marquent par une nouvelle élévation de la transaminasémie qui, comme pour l'épisode initial, est souvent plus marquée pour la TGP que pour la TGO.

En outre, les modifications des transaminases, et en particulier de la TGP, revêtent une importance considérable pour le diagnostic des hépatites anictériques. En effet, la courbe évolutive de l'activité transaminasémique du sérum est absolument identique à celle observée dans les formes ictérigènes.

On peut conclure qu'actuellement, en l'absence d'épreuves biologiques permettant de dépister le virus, l'élévation des activités transaminasémiques du sérum, en particulier de la TGP, est le test le plus fidèle de diagnostic de l'hépatite aiguë virale.

Dans d'autres variétés d'hépatites, le taux des transaminases a été étudié :

- Dans l'ictère à la chlorpromazine, qui réalise un type d'hépatite cholostatique, la transaminasémie est normale ou modérément élevée, comme elle l'est dans les obstructions biliaires extrahépatiques.

Dans l'hépatite d'impaludation, il n'y a pas d'hypertransaminasémie. Il en est de même au cours de la distomatose hépatique.

Par contre, la transaminasémie s'élève, au cours des hépatites de la mononucléose infectieuse.

---

2) Conditionnement des tests et distribution dans la période pré et post-anesthésique.

Les prélèvements de sang ont été faits par ponction veineuse et recueil de 7 à 8 ml de sang sur une trace d'héparine.

Prélèvement préanesthésique :

Un premier prélèvement témoin, destiné à dépister une éventuelle hypertransaminasémie par hépatite cliniquement méconnue, fut fait régulièrement, soit la veille de l'intervention, soit dans les minutes précédant l'induction anesthésique.

Prélèvements post-anesthésiques

1° : soit à la fin de l'anesthésie,
soit dans les N heures la suivant.
2° : 48 h après le jour de l'anesthésie.
3° : 96 h après le jour de l'anesthésie.

Donc, chaque anesthésie a été l'objet de 4 déterminations de transaminases. Chaque détermination a comporté le dosage des transaminases SGOT et SGPT.

III/ TABLEAUX ANALYTIQUES DE NOS OBSERVATIONS ET REPRESENTATION GRAPHIQUE DES RESULTATS BIOLOGIQUES

A) Tableaux analytiques des observations

Nous présentons :

- 146 observations de malades anesthésiés avec l'halothane comme anesthésique majeur, précédé la plupart du temps par une prémédication au moins atropinique, au plus de type péthidine + prométhazine ou diethazine. Le système d'inhalation de l'halothane est indiqué dans la colonne 7.

- 30 observations de malades anesthésiés avec diverses drogues sans halothane. Nous avons pensé que cette courbe série pourrait servir de terme de comparaison.

NOMENCLATURE

Colonne 1 : N° du malade
Sexe
" 2 : âge
" 3 : taille
" 4 : poids
" 5 : courte description du passé sanitaire et de l'état général présent.
(phénomènes cliniquement très prépondérants, digestifs et présumés hépatiques surtout).

Colonne 6 : objet de l'intervention chirurgicale.
" 7 : pour anesthésies à l'halothane : système d'inhalation utilisé
pour la série de comparaison ne comportant pas d'halothane :
combinaisons médicamenteuses employées.
" 8 : TN = durée d'administration de la narcose (notamment pour l'halothane, période s'étendant entre l'imposition de l'inhalation et la mise à l'air libre).
" 9 : TR = temps de réveil (test : obéissance à l'ordre verbal "ouvrez les yeux".)
" 10 : Phénomènes cliniques post-opératoires, courte description surtout des phénomènes digestifs.
" 11 : Résultats des tests biologiques, pour chaque transaminase SGOT et SGPT.

Indications :

Préanesthésique : Pré = 1ère sous-colonne
Postanesthésique : J = soit à la fin de l'anesthésie
soit dans les N heures la suivant
= 2ème sous-colonne
2ème = 48 h après le jour de l'anesthésie,
= 3ème sous-colonne
4ème = 96 h après le jour de l'anesthésie
= 4ème sous-colonne

NOTA : Les petits chiffres placés en indice pour certains résultats indiquent le nombre de jours après l'anesthésie.

N = Normal -les astérisques* = plasma hémolysé
BEG = bon état général ABEG = assez bon état général
MEG = mauvais état général - halothane = Fluothane.

OBSERVATIONS DE MALADES ANESTHESIES

A V E C

HALOTHANE

N° Sexe 1	Age 2	Taille 3	Poids 4	Passé sanitaire Etat général présent 5	Intervention 6	Mode de distrib. halotane 7	TN 8	TR 9	Phén. clin. post-opératoires 10	Transaminases 11							
										S G O T				S G P T			
										Préop	J	2°	4°	Préop	J	2°	4°
	ans	mètre	kg														
1-G.h.	72	1,60	55	BEG	Prostatectomie	S.ouvert	55 mn	25 mn	N	32		52	37	25		20	5
2-R.h	57	1,75	85	BEG.douleurs épigastr. post.prandiales tous les jours	Prostatectomie	S.ouvert	50 mn	6 mn	N	32		55	47	29		29	29
3-C.f.	41	1,60	60	BEG-GEU en 1953-ether vomi	Césarienne pr. dystocie	S.clos	2 h	5 mn	Dès la ½ h suiv.l'extraction(chute de la TA ~ 8 tachycardie ~ 150 mauv.circulat. capillaire.mydriase bilatérale.pas de diurèse puis suites N	32		37	135	37		25	205
4-G.h	47	1,60	65	BEG ethyl-délirium	Ostéosynthèse plateau tibial	S.clos	1h30	5 mn	N	36			225	19			155
5-G.f.	51	1,72	57	BEG	By-pass	S.clos	1h	15 mn	N	22		2		13		13	
6-F.f.	28	1,65	60	BEG-brûlée à 15 % env.	Greffes cutanées	S.ouvert	1h	3 mn	N	30		51	225	18		20	185
7-V.h.	49	1,65	68	Ictère à 20 ans, anc. éthyl.coliques hépat. en 1956		S.clos	1h15	10 mn	N		10		197		11		157
8-D.h.	62	1,65	63	E.G.médiocre-éthyl.	Ostéotomie hanche	S.clos	1h20	15 mn	Vomit à la reprise alimen. (3j ap.anes)		29		36		6		12
9-G.h.	35			Très agité-traumat. cranien récent	Ostéosynthèse humérus G.	S.clos	2h50	35 mn	N		16	17	22		2	23	10
10-P.f.	30	1.60	68	Nausées et parfois vomis. diabétique-append.en 60 pas vomi	Césarienne s/gros-sesse 8 m.(hydramnios énorme)	S.clos	1h10	15 mn	N		14	14	19		4	15	15

N° Sexe 1	Age 2	Taille 3	Poids 4	Passé sanitaire Etat général présent 5	Intervention 6	Mode de distrib. halotane 7	TN 8	TR 9	Phén. clin. post-opératoires 10	Transaminases 11							
										S G O T				S G P T			
										Pré	J	2°	4°	Pré	J	2°	4°
	ans	mètre	kg														
11-P.h.	64	1,60	60	Ictère en 1945 - BEG	Evidemment gg.bilatéral	S.clos	2h25		N	14	15	26	15_6	20	16	16	10_6
12-M.h	65	1,60	55	Perfor.gastr. en 44 masque-vomit +++ - paludisme - éthyl.vomit.	Hernie bilatérale	S.clos	1h20		N	15	33	70	46_5	13	13	10	20_5
13-L.h	32	1,78	87	Kyste vessie en 46 éther-vomit-anesthésies piqûre-pas vomi-paludisme - TBEG	Ostéosynthèse jambe G	S.clos	1h40		Vomit 3 fois le soir de l'intervention total=100cm3env BEG	35		36	14_5	26		12	12_5
14-N.f	48	1,68	94	Nausées permanentes-vomiss. parfois	Greffes cutanées	S.ouvert	30 mn	5 mn	N	17	15		22_5	25	19		17_5
15-L.h	18	1,77	65	BEG-2 interv.oculaires en 63-vomit.qq j.après la 1°	Synéchectomie	S.ouvert	35 mn	10 mn	N mais anorexie	24			29	18			4
16-R.f	54	1,62	45	Passé hépatique- vomit	Ostéosynthèse plateau tibial	S.ouvert	2h10	8 mn	N	20	22	29	20	17	15	19	11
17-P.h	15	1,50	40	BEG	Ostéosynthèse clavicule	S.ouvert	35 mn		N	36	65		26_5	19	17		18_5
18-M.h	18	1,68	60	RAA en avril 63-ostéosynthèse jambe en sept. 63-piqûre-pas vomi.	Fixateur externe jambe G.	S.clos	35 mn	5 mn	N	36		52	16	9		3	14
19-Z.h	16	1,69	74	PAA à 1 an-diphtérie à 8 ans - BEG	Arthrodèse pied pr.séquelles PAA	S.ouvert	1h30		N	32		22*	16_5	23		18*	2_5
20-R.f	44	1,60	80	Tumeur hypophyse depuis 13-14 ans	Hypophysectomie	S.ouvert	3h30		décès le 1° j. post-opératoire	38	115			25*	37		
21-C.h	65	1,60	55	BEG	Epididymectomie	S.clos	30 mn		N	34	87	117	90	7	57	40	25
22-J.f	65	1,60	55	Anus artif. en août 63 car cancer du rectum ABEG	greffes cutanées	S.clos	55 mn	10 mn	N	17	37	4	95_5	8	12	2	78_5
23-D.h	18	1,78	73	Vomit tous matins depuis 2 mois - BEG	Sinusite bilatérale	S.clos	2h10		N	18	42		30_5	4	14		6_5

N° Sexe 1	Age 2	Taille 3	Poids 4	Passé sanitaire Etat général présent 5	Intervention 6	Mode de distrib. halotane 7	TN 8	TR 9	Phén. clin. post-opératoires 10	Transaminases 11							
										S G O T				S G P T			
										Pré	J	2°	4°	Pré	J	2°	4°
	ans	mètre	kg														
24-R.h	17	1,60	55	BEG	Ostéosynthèse clavicule	S.clos	50 mn	5 mn	N	12	34		19_5	2	4		9_5
25-V.h	59	1,65	75	Append. en 38 vomit ++ BEG	Hernie	S.clos	50 mn	10 mn	Collapsus au réveil (prenait cortisone) puis N	28	25	25	26	2	11	11	15
26-A.h	16	1,64	50	Glaucome congénital-BEG	Enucléation oeil	S.clos	35 mn	7 mn	vomit 2 fois qq H après l'op. puis N .	12	19	45	26	2	4	7	9
27-M.h	67	1,70	60	Ethyl-fre ouverte jambe D. en 59 masque-pas vomi	hernie	S.clos	1h25		Vomit + fois dans la 2° nuit apr.l'op. 100cm3 env. puis N	2	25	38	38	2	7	11	3
28-B.f	76	1,65	75	BEG-épithélioma face	Greffes cutanées	S.ouvert	50 mn	8 mn	N	26	11	31	19_5	3	2	12	16_5
29-G.f	74	1,60	84	BEG	Greffes osseuses jambe G.	S.clos	1h40		N	34	31		6_5	12	31		16_5
30-B.h	60	1,65	60	Prostatectomie en 63 piqûre - pas vomi-BEG	Fistule uretro-rectale	S.ouvert	2h35	5 mn	N	31		2	6	21		4	2
31-F.h	59	1,60	68	Ethyl-BEG-Vomit souvent à jeun	Meniscectomie int.et ext. G.	S.clos	1h20		N	22	27	45	58	16	12	18	9
32-T.f	86	1,65	50	ABEG-Vomit assez souvent	Ostéosynthèse jambe	S.clos	1h05		N	27	37	36	22	8	4	13	11
33-C.h	62	1,60	58	Ethyl-BEG-phlegmon axillaire G. en 35-masque vomi	Kyste tragus	S.clos	1h40		N	32			47_6	18			16_6
34-B.f	60	1,65	70	BEG-diabétique non traitée	Enclouage col fémur	S.clos	3h20	10 mn	N	22	30		26_3	18	16		20_3
35-V.f	81		45	Gastrectomie en 59.H tendue à 30.actuellement tonique	Ostéosynthèse radius D	S.clos	1h25	9 mn	N	16	12		17	2	2		2

N° Sexe 1	Age 2	Taille 3	Poids 4	Passé sanitaire état général présent 5	[illegible] 6	[illegible] 7	A 8	TR 9	Phén. clin. post-opératoires 10	Transaminases SGOT Pré				SGPT Pré			
										Pré	J	2°	4°	Pré	J	2°	4°
	ans	mètre	kg														
36-S.h	21	1,70	70	BEG	Greffes cutanées	S.clos	1h20	16 mn	N	10	22	17		2	11	6	
37-N.f	41	1,50	40	Vomit parfois - ABEG	Tumeur mixte du maxillaire	S.ouvert	3h20		Vomit qq H après, puis N	10	38	66	22_5	2	8	10	9_5
38-D.h	30	1,75	85	Méniscectomie en 62 piqûre-pas vomi-BEG	Méniscectomie	S.clos	1h55	7 mn	N	10	22	27		7	14	12	
39-G.h	55	1,65	70	Hernie en 51 masque vomi +++-BEG	Hernie	S.clos	45 mn	9 mn	N	31	27		36_5	8	8		3_5
40-G.f	31	1,60	72	2° césarienne-3° pare	césarienne gemellaire	S.clos	1h20		N	17	15		17_5	8	4		9_5
41-C.h		1,70	65	Fémur G. en 63-pas vomi-ABEG-nauséeux	Greffe osseuse fémur	S.clos	3h	20 mn	Vomit à repr. alimentaire 2° j.post.op.		20		32_6		2		3_6
42-J.h	42	1,65	65	Ancien éthyl - BEG	Hémorroïdes	S.clos	35 mn	10 mn	N	20	20		22_6	3	2		9_6
43-F.h	26	1,70	65	BEG	Hydrocèle vaginale	S.clos	30 mn		Vomit 1° et 5° j.post.opérat.	11	45		26_5	2	2		2_5
44-M.f	23	1,65	55	A subi nombreuses interv. pour maxillaire. Ne vomit pas en général-nauséeuse	Greffe maxillaire	S.ouvert	1h30		Vomit 2 fois le 1°j. post-opératoire	17	15	38	32	3	2	9	4
45-D.f	15			Append.à 9 ans-vomit-crises douloureuses abdominales	Greffes paupières G	S.clos	1h05	15 mn	N	35	42			2	2		
46-G.h	35			BEG	Fissure anale	S.clos	30 mn	5 mn	N	32	15	22	22	2	2	8	2
47-D.h	50	1,75	75	BEG	Amputation orteils	S.clos	30 mn	9 mn	N	32	25	31	33_5	7	6	2	11_5
48-F.h	61	1,70	80	BEG - Ictère en 62	Hernie	S.clos	1h15	15 mn	N	18	15		20_5	8	3		11_5

N° Sexe 1	Age 2	Taille 3	Poids 4	Passé sanitaire Etat général présent 5	Intervention 6	Mode de distrib. halotane 7	[illegible] 8	[illegible] 9	Phén. clin. [illegible] toires	Transaminases [illegible] [illegible]	[illegible]	2°	4°	S G P T Pré	J	2°	4° 11
	ans	mètre	kg														
49-M.h	70	1,70	61	Curetage jambe D. en 37 pas vomi-greffe cuisse en 39-masque - vomi	curetage osseux	S.clos	30 mn	2 mn	N	29	22		22_3	6	11		7_3
50-M.h	71	1,72	50	ABEG	Amputation cuisse	S.clos	1h10		N	28			36	19			19
51-E.f	76	1,55	50	ABEG	Périnée	S.clos	1h30		N	31			27	6			3
52-C.h	55			Artérite MIG - ABEG éthyl.	Résection moignon cuisse G.	S.clos	50 mn	14 mn	N	15	20	10	16	8	6	6	2
53-D.f	26	1,65	75	Plâtre jambe en 62 - piqûre, pas vomi-BEG enceinte (4 mois)	Arthrodèse tibio tarsienne	S.clos	2h05	25 mn	N	20	17	19	16	11	9	7	4
54-D.h	17	1,60	50	BEG	Ostéosynthèse clavicule	S.ouvert	1h	20 mn	N	32	47	38	18_5	6	7	11	15_5
55-C.h	30	1,70	70	BEG	Curage ganglion cervicale G.	S.clos	2h10	7 mn	N	18	26	29	22	14	7	4	7
56-C.f	23	1,60	50	Choquée-2 césariennes-masque-pas vomi (on craint GEU)	Laparotomie pr. appendicectomie	S.clos	40 mn	15 mn	N	29	9	18	18	14	4	5	8
57-D.h	54	1,70	65	Ancien ♆ -hernie en 43 - masque - pas vomi	Greffes cutanées	S.clos	1h05	10 mn	N	29	18	22	19	7	10	8	9
58-C.h	57	1,65	65	Ethyl	Hernie	S.clos	1h15	4 mn	N	35	15*	48	48	7	7*	12	8
59-E.h	52	1,75	95	Syndrôme queue de cheval en 45 - BEG	Mal perforant plantaire	S.clos	40 mn	2 mn	N	22	37	26	22_5	12	12	16	12_5
60-H.h				BEG	Suture tendon index D	S.clos	1 h	5 mn	N	27	18	29	22_5	7	10	8	19_5
61-M.h	71	1,72	50	Amputation jambe qq.j. avant chute→fracture - ABEG	Col du fémur	S.clos	2h35	2 mn	N	18			36_5	2			16_5
62-B.h		1,60	55	Ethyl	Hernie	S.clos	30 mn	25 mn	N	26		22	31	21		2	12

N° Nom 1	Age 2	Taille 3	Poids 4	Passé sanitaire Etat général 5	Intervention 6	Mode de distrib. halotane 7	TN 8	TR 9	Phén. clin. post-opératoires 10	Transaminases 11							
										S G O T				S G P T			
										Pré	J	2°	4°	Pré	J	2°	4°
	ans	mètre	kg														
63-G.h	51	1,65	65	ABEG - tousseur	Hemorroïdes	S.clos	35 mn	15 mn	N	37	37		16_5	2	8		6_5
64-G.h	38	1,70	70	Polytraumatisé.hépatique vomit - éthyl	Ostéosynthèse jambe G.	S.clos	1h35	5 mn	N	27	41	41		12	19	16	
65-M.h	65				Hernie	S.clos	1h05	10 mn	N	13		14	22	3		4	9
66-M.h	25	1,70	70	BEG-Ostéosynthèse pour fre coude en 63 -masque pas vomi - BEG	Ostéosynthèse fre coude	S.clos	2h25		N	20	31	78	63	19	22	25	19
67-G.h	43	1,70	70	BEG	Ostéosynthèse cubitus G.	S.clos	1h50	4 mn	N	20	12	33	17	8	7	15	15
68-R.h	47	1,65	65	Résection endoscopique 1 mois avant.masque,pas vomi	Résection prostatique	S.clos	35 mn	5 mn	N	16	16	11	16	4	2	2	3
69-M.f	53	1,60	65	BEG-tests hépatiques légèrement troublés	Arthroplastie hanche	S.clos	1h30	4 mn	N	16	16	19	13	7	4	3	3
70-S.h					Cataracte	S.clos	30 mn	4 mn	N	33	22	27	39	2	6	6	10
71-T.f	65	1,65	73	Hanche en 59 et ablation de la vésicule en 62 vomit2/3 fois par sem.	Ostéotomie tibia + plastie-ligam. genou	S.clos	2h		vomit 5h après interv. puis tte la nuit,1 fois le lendem	14	11	26	13	2	6	2	2
72-R.h	50	1,65	65	BEG-polytraumatisé en mai 63	Ostéosynthèse jambe +greffe tibia	S.clos	2h05	5 mn	N	14	27	95	122_3	3	3	2	7_3
73-C.h	25	1,70	68	Adénite cervicale par BBS il y a 6 ans-piqûre, pas vomi-polytraumatisé-crochetage du maxil. la veille	Rotule	S.clos	1h20	10 mn	N	19	75	60		3	20	25	
74-L.h	59	1,62	55	BEG	Hernie	S.clos	40 mn	5 mn	N	36	27	14	14	18	8	6	8
75-C.h				Ablation 2 orteils il y a 1 mois-pas vomi	Résection métatarse	S.clos	1h10	5 mn	N	10	20		22	2	11		3

N° Sexe 1	Age 2	Taille 3	Poids 4	Passé sanitaire Etat général présent 5	Intervention 6	Mode de distrib. halothane 7	TN 8	TR 9	Phén. clin. post-opératoires 10	Transaminases 11							
										SGOT				SGPT			
										Pré	J	2°	4°	Pré	J	2°	4°
	ans	mètre	kg														
76-L.h	25	1,75	75	Depuis 2 mois céphalées, qq vomis.-BEG-m.de Recklinghausen	Fosse post.	S.ouvert	4 h		vomit +fois pdt 4 j.post-op. puis N	26	19	80	55	12	9	12	22
77-P.h	80	1,80	95	RAA avec endocardite à 17 ans - ABEG	Enclouage col fémur	S.ouvert	2 h	20 mn	N	26	34	31	44_5	3	9	3	17_5
78-G.f	22	1,63	66	Rétrécissement oesophage (ingestion soude) BEG	Ostéosynthèse humérus	S.clos	45 mn	5 mn	N	26	38	50	40_5	6	9	9	17_5
79-G.h	57	1,72	69	Ethyl	Hernie	S.clos	1h20		N	14	22	40	26	3	3	11	17
80-N.f	58	1,60	42	BEG-Ictère en 44	Résection genou	S.clos	1h30		N	34	47	33	26	19	25	22	17
81-S.f	81	1,65	60	ABEG confuse	Enclouage col fémur	S.ouvert	2h05		N	8	5		51_3	2	2		17_3
82-A.h	65	1,70	75	BEG	Cerclage olécrâne	S.clos	1h	5 mn	Vomit qq.h. après en pte quantité puisN	22	31		26_3	2	2		14_3
83-F.h	70	1,80	74	Bronchitique chronique thrombose artérielle-MID en janvier 64	Amputation cuisse	S.clos	1h	lent	N	17	8	44*	29	2	3	19*	22
84-D.f	63	1,64	72	H tendue - ABEG	Hypophysectomie	S.ouvert	3h30	10 mn	vomit 1° j. post-op.	29	29		36_5	15	15		20_5
85-S.h	38	1,75	75	Ethyl-gastropathe - BEG	Rotule	S.clos	1h20	10 mn	N			40	36			17	17
86-A.h	32				TC. fosse post	S.ouvert	1h30		N	27	22	36	141*	3	19	25	74*
87-S.h				Pas à jeun	Plâtre jambe G.	S.ouvert	1h	15 mn	N	26	38*	19	22	22	28*	19	18
88-M.f	39	1,60	60	Multiples interventions vésicales - ABEG	Rétention complète d'urine	S.clos	30 mn	10 mn	N	19	15	31	47_8	8	8	20	28_8
89-T.f	70	1,50	50	ABEG	mammectomie	S.clos	1h40	2 mn	N	6	9	20	26	2	2	7	10
90-B.h	25	1,65	61	BEG	Ablation broche fem.	S.clos	35 mn	10 mn	N	19	9	20	30	7	4	7	20

N° Sexe 1	Age 2	Taille 3	Poids 4	Passé sanitaire Etat général présent 5	Intervention 6	Mode de distrib. halotane 7	TN 8	TR 9	Phén. clin. post-opératoires 10	Transaminases 11							
										S G O T				S G P T			
										Pré	J	2°	4°	Pré	J	2°	4°
	ans	mètre	kg														
91-Y.h	33	1,70	58	BEG	Hernie	S.clos	1h05	10 mn	N	20	51*	51	22	10	17*	31	15
92-L.f	65	1,60	65	Ictère en 34 Hépatique ? ABEG	Ostéosynthèse rotule	S.clos	45 mn	10 mn	N	22	18	13	16_6	8	2	2	7_6
93-R.f	18	1,60	50	♀ 9 mois avant post-cure actuellement	Adénome sein	S.clos	30 mn	3 mn	N	30	26	13	10_5	12	8	7	5_5
94-S.f	28	1,60	60	BEG-crainte rupture utérine	Césarienne	S.clos	1h30	6 mn	N	22	26	15	18_5	8	12	7	9_5
95-B.h	34	1,65	70	BEG	Evidement adénite cervicale	S.clos	1h20	15 mn	N	30	26		20	2	2		11
96-B.f	55	1,60	50	BEG-curetage en 38 A vomi - masque	Mammectomie	S.clos	1h50		Vomi 2 fois le soir de l'inter. puis N	13	20		16	5	5		3
97-G.h	66	1,65	55	Artérite	Amp. cuisse D.	S.clos	35 mn	15 mn	N	26	18	29	20	12	16	16	12
98-M.h	19	1,70	60	RAA-cure cortancyl 1 an avant	Réduct.orthopédique fr.jambe	S.clos	1h	10 mn	Vomi 8 H.après opér. puis N	29	30			8	8		
99-G.h	55	1,67	80	BEG	Rotule	S.clos	1h	5 mn	N	20	12			16	19		
100-R.h	76	1,70	60	MEG - artérite	Amput. cuisse G.	S.clos	40	7 mn	N	29	14			9	15		
101-C.f	41	1,65	60	BEG-a déjà été césarisée qq.troubles digestifs	Césarienne pour procidence cordon	S.clos	2h			9	13			3	2		
102-G.f	16	1,55	45	BEG	Embrochage clavicule	S.clos	30 mn	15 mn		17	22	31		3	2	6	
103-P.f	69	1,50	52	Déjà opérée hanche en 55 Teint "barbouillé" Ictère 6l.	Hanche G.	SLclos	1h20	10 mn	Vomi qq.H. après l'interv. puis N	19	14			12	12		
104-R.f	57	1,55	50	ABEG	Mammectomie	S.clos	1h	10mn	N	19	14			6	9		
105-C.h	59	1,60	55	ABEG - artérite	Amputat.cuisse G.	S. Clos	1h	1 mn	N		22				8		

N° Sexe 1	Age 2	Taille 3	Poids 4	Passé sanitaire Etat général présent 5	Intervention 6	Mode de distrib. halothane 7	TN 8	TR 9	Phén. clin. post-opératoires 10	Transaminases 11							
										SGOT				SGPT			
										Pré	J	2°	4°	Pré	J	2°	4°
	ans	mètre	kg														
106-B.h	34	1,65	60	Débile mental	Greffe du tibia	S.clos	45 mn	5 mn	N	15	22		38_5	2	2		6_5
107-D.h	55	1,65	58	♀ pulm.en 56-éthyl-test de Gros-faiblement + vomit souvent	Ostéosynthèse plateau tibial	S.clos			Vomi qq.H. après interv.	22	19		22_7	3	2		2_7
108-R.f	80	1,65	60	BEG-sthénique un peu confuse	Enclouage col fémur	S.clos	1h30	20 mn	N	6	26	38	18_6	19	6	31	2_6
109-F.h	34	1,70	75	BEG	Kyste synovial cou de pied	S.clos	30 mn	3 mn	N	38	34	29	13_6	12	8	5	3_6
110-D.h	18	1,50	45	Presque aveugle	Déviation cloison	S.clos	1h	10 mn	N	13	18			5	2		
111-C.h	36	1,83	75	BEG	Fracture du maxillaire	S.clos	2h30	20 mn	N	7	17			2	7		
112-D.h	15	1,55	55	BEG	Cataracte traumatique	S.clos	45 mn		N	16	12	38	30	2	2	7	10
113-B.h	50	1,70	65	qq troubles digestifs BEG	Coxarthrose	S.clos	2h15			10	16			7	7		
114-S.h	24	1,65	60	BEG	Ostéosynthèse jambe		1h30	10 mn		38	38			5	9		
115-B.h	69	1,63	90	ABEG - fracture col du fémur	Plâtre pelvipédieux	S.clos	1h	5 mn		10	12			7	5		

Les malades suivants, présentaient avant anesthésie, des valeurs de transaminases supérieures à la normale. Nous les mentionnons car elles permettent de constater qu'à la suite de l'anesthésie, il n'y a pas d'aggravation des phénomènes cliniques ni biologiques.

N° Sexe 1	Age 2	Taille 3	Poids 4	Passé sanitaire Etat général présent 5	Intervention 6	Mode de distrib. halotane 7	TN 8	TR 9	Phén. clin. post-opératoires 10	Transaminases 11							
										S G O T				S G P T			
										Pré	J	2°	4°	Pré	J	2°	4°
	ans	mètre	kg														
116-L.h	16	1,60	50	BEG-plâtre il y a 18 j. halothane O_2 -pas vomi	Ostéosynthèse palette humérale	S.ouvert	1h05	10 mn	N	29	47		19_5	93	15		14_5
117-B.h	37	1,60	60	BEG	Hydrocèle vaginale	S.clos	45 mn	long	N	55		104	89	30		18	36
118-C.h	61	1,90	110	Fr.jambe en 42- occlusion en 53- vomi polytraumatise	Ostéosynthèse humérus	S.clos	2h		N	68	66	87	90_5	8	7	54	25_5
119-D.h	58	1,70	75	Polypes vessie nov.63 - pas vomi (rachianesthésie) ABEG	Varices	S.clos	1h30	10 mn	N	41	55	31	45	17	10	16	21
120-J.h	29	1,82	85	BEG-hernie G. en 58 masque-pas vomi	Hernie	S.clos	1h	5 mn	N	46	107	37	29_5	21	25	21	4_5
121-D.f	33	1,55	50	PAA en 40 - BEG	Ankylose du genou	S.clos	1h40	5 mn	N	47	22	31	25	2	6	25	25
122-L.h	52	1,65	60	Amput.du bras D. en 26 éther-vomi+++ABEG	Hematome extra dural	S.ouvert	2h10	20 mn	ABEG	43	41		13_5	27	14		12_5
123-R.h	43	1,75	75	Ethyl - ABEG ancien	lipome sacro-coccygien	S.clos	1h	5 mn	N	49	49	32	19	27	27	12	4
124-H.h	35	1,80	75	BEG	Hernie épigastrique	S.clos	30 mn	5 mn	N	58		35	38	11		6	16
125-H.h	67	1,68	60	BEG	Réfection paupières	S.clos	1h10	15 mn	Vomi 2 fois en pte qté 1° j. post-opér. N	64		17	55	2		6	16
126-T.f	52	1,60	80	BEG	Ostéosynthèse plat. tibial	S.clos	1h10	2 mn	N	72	38		26_3	25	25		18_3
127-S.h	31	1,70	65	Ethyl +++ Vomi souvent matin à jeun	Réduction du calcaneum	S.clos	50 mn	6 mn	N	48	35	27		19	12	10	
128-D.h	60	1,74	97	BEG-Obèse - greffes en 60 - piqûre-pas vomi - artérite	Amputation cuisse D.	S.clos	2h		N	41		35	68_5	29		11	35_5

N° Sexe 1	Age 2 ans	Taille 3 mètre	Poids 4 kg	Passé sanitaire Etat général présent 5	Intervention 6	Mode de distrib. halotane 7	TN 8	TR 9	Phén. clin. post-opératoires 10	Transaminases 11							
										S G O T				S G P T			
										Pré	J	2°	4°	Pré	J	2°	4°
129-S.f	45	1,65	55	ABEG en 62, 3 greffes à l'oeil-masque-pas vomi - en 57 kyste ovaire masque - vomi	Enucléation oeil	S.clos	1h10	15 mn	Vomi 5-6 fois nuit svt intervention suites N	41	29	16	15	32	21	7	12
130-D.f	86	1,60	50	Tonus général AB mais confusion mentale et aveugle	Enclouage col du fémur	S.clos	1h25		N	44	48		22	14	14		7
131-P.h	34	1,70	60	Traumatisé cranien - ABEG	Ostéosynthèse jambe	S.clos	1h40		N	183	160	95	64	110	92	37	25
132-C.h	17	1,70	60	BEG	Ostéosynthèse fémur D.	S.clos	1h35	5 mn	N	66	41	50	80	14	17	7	9
133-M.h	20	1,70	60	Ancien Ψ pulm. ABEG	Ostéosynthèse jambe	S.clos	2h20	20 mn	Vomi 3/4 fois nuit svt interv. avait mangé-suites N	55	66	55	95	14	11	15	46
134-M.h	50	1,68	67	Tousseur - éthyl	Hernie bilatérale	S.clos	1h10	6 mn	N	55	55	27	22	25	22	12	3
135-A.h	44	1,64	66	Décollement rétine en 63 masque-pas vomi-BEG	Décollement rétine	S.clos	50 mn	10 mn	N	41	44	40	48	29	29	28	20
136-G.h	72	1,60	70	Prostatectomie en 61 - piqûre-pas vomi - BEG	Résection adénome prostatique	S.clos	50 mn	4 mn	N	41	46	35	27	43	46	32	25
137-C.f	68	1,60	50	MEG-chute il y a 8 jours	Amputation cuisse D.	S.clos	50 mn	3 mn	N	67	71	41	51_5	37	31	25	42_5
138-N.h	33	1,65	65	BEG	Enclouage col fémur	S.clos	1h10	4 mn	N	66	55		26_7	20	20		8_7
139-B.f	91	1,55	65	Vomit - BEG	Mammectomie	S.clos	40 mn	3 mn	N	84	66	75	55	69	64	94	40
140-H.h					Ablation clou col fémur	S.clos	50 mn	5 mn	N	45	45	19		25	25	7	
141-F.f	74	1,68	65	Vomit(aliments) depuis 3 mois	Mélanosarcome rég. inguinale	S.clos	1h40	11 mn	N	150*	15	11	10_6	17*	2	2	5_6

N° Sexe 1	Age 2	Taille 3	Poids 4	Passé sanitaire Etat général présent 5	Intervention 6	Mode de distrib. halotane 7	TN 8	TR 9	Phén. clin. post-opératoires 10	Transaminases 11							
										S G O T				S G P T			
										Pré	J	2°	4°	Pré	J	2°	4°
	ans	mètre	kg														
142-P.h	31	1,73	73	Ethyl-fr.membre en 52 - masque-a vomi 8 j. -	Greffe de pouce	S.clos	50 mn		N	35	35		25	48	27		25
143-H.h	19	1,53	48	BEG	Corps étranger coude	S.clos	1h	15 mn		41	31	20		8	6	2	
144-E.h	21	1,65	52	ABEG-hypernerveux	Ostéosynthèse auriculaire	S.clos	1h	10 mn	N	59	59	72	22	11	7	13	7
145-M.h	15	1,65	60	Néphrite à 10 ans albuminurie persistante	Embrochage clavicule	S.clos	30 mn		N	48	42			12	30		
146-G.h	48	1,70	60	BEG-polytraumatisé	Fre du maxillaire	S.clos	2h30	5 mn	N	100	90			19	21		

OBSERVATIONS DE MALADES ANESTHESIES

AVEC DIVERSES DROGUES

SANS HALOTHANE

N° Sexe 1	Age 2 ans	Taille 3 mètre	Poids 4 kg	Passé sanitaire Etat général présent 5	Intervention 6	Combinaisons médicamenteuses 7	TN 8	TR 9	Phén. clin. post-opératoires 10	Transaminases 11 SGOT Pré	SGOT J	SGOT 2°	SGOT 4°	SGPT Pré	SGPT J	SGPT 2°	SGPT 4°
1-G.f	50	1,63	68	Passé hépat.ictère en 59 append. en 39 - vomi. douleurs continues sous-costales D.	Cholécystectomie	Pento-celo D Tubo Dipdol N_2O-O_2	3h		Vomit+++ la lère nuit	17	33		15	13	19		17
2-G.h	61	1,70	80	ABEG- a subi + interv. pas vomi	Réfection paupières	Pento-celo palfium taractan	50 mn	5 mn	N	22			24	19			15
3-C.h	53	1,80	75	Hematemeses 3 semaines avt.meloenas	laparotomie	pento-D.Tubo dipdol N_2O-O_2	1h15		N	21			20	30			24
4-S.f	66	1,60	50	s.syst dyspnée d'effort constip.altern.avec transit N-d.gastr. post prandiales-amaigrissement asthénique	résection du grêle de 80 cm (fecalomes+diverticulose du grêle)	pento-celo D.Tubo N_2O-O_2	2h25		Décès le 7° j. post-opératoire	21		19	27_5	13		18	15_5
5-S.f	41			doul.abdom.vomit ++ au mt des règles depuis 2 mois - vomit +++	cholécystectomie pour lithiase du cholédoque	pento D.Tubo dipdol N_2O-O_2	1h40		Vomit pend.les 2 premiers jours	33	52	55	115_5	24	44	22	31_5
6-V.h	58	1,65	55	Dig.+ anorexie ABEG - éthyl	laryngectomie	pento dipdol	4h20		delirium-décès 5° j.post-op.	15	47	215		10	21	66	
7-R.f	63	1,60	55	ABEG mais dig=0 anorexie +++ ablation vesicule il y a 18 mois-pas vomi	laparotomie (cancer de la grosse tubérosité)	pento D.tubo dipdol N_2O-O_2	55 mn	40 mn	vomit 4° j. après l'interv. TMEG	18	40	22	48	11	13	21	18
8-C.h	21	1,84	66	BEG	Ostéosynthèse	pento dipdol N_2O-O_2	1h		BEG	29	70	50	22	13	33	19	8
9-M.f	78	1,60	65	BEG	Ostéosynthèse avt bras G.	pento dol+phen N_2O-O_2	50 mn	20 mn	BEG	25	25		20	17	11		18

N° 1	Age 2	Taille 3	Poids 4	Passé sanitaire Etat général présent 5	Intervention 6	Combinaisons médicam. 7	TN 8	TR 9	Phén. clin. post-opératoires 10	Transaminases 11							
										S G O T				S G P T			
										Pré	J	2°	4°	Pré	J	2°	4°
	ans	mètre	kg														
10-G.h	73	1,65	55	♀ en 56-anus artificiel 3 semaines avt piqure-pas vomi vomit+++ depuis 8 j.	cancer rectum	pento-celo D.Tubo dipdol	4h20		décès subit le 1° j. post-op.	29	32			13	23		
11-M.f	68	1,58	58	Append.en 60 - pas vomi BEG	Ostéotomie de hanche	pento D.Tubo-dol	1h20	3 mn	N	18	20	22	65	10	3	7	3
12-F.f	43	1,69	47	Stenose pylorique tuberculose caseuse probable	gastrectomie des 2/3	Pento-celo D.tubo N_2O-O_2	4h		N	22	89	84	26_5	10	31	54	6_5
13-B.h	33	1,70	80	Asthme, append. en 56 masque - pas vomi	Ostéosynthèse tibia	pento dipdol	1h30		N	26	93		22_5	25	52		20_5
14-J.f	56	1,60	65	BEG	Hystérectomie	Pento-celo D.Tubo dolosal	3h55		N	16	78		31_5	2	40		20_5
15-S.f	57	1,68	70	ABEG	Kyste de l'ovaire	Pento d.tubo dipdol	50 mn	13 mn	N	27	12		22	6	2		30
16-C.f	62	1,53	50	Ménisque en 61-piqûre pas vomi - ABEG	Prothèse de Moore	Pento d.Tubo N_2O-O_2	70 mn	2 mn	MEG	2	22	31	22	2	2	4	11
17-G.h	30	1,65	55	Ostéosynthèse jambe en 62 - 2 fois pas vomi BEG		Pento d.tubo dol. N_2O-O_2	2h05		N	12	22		22_5	12	2		3_5
18-J.h	30	1,75	65	BEG	Evidement petro-mastoïdien	Pento-celo dipdol N_2O-O_2 Palfium	4h30		N	34	37	61	3_5	3	17	16	2_5
19-F.f	69	1,60	46	ABEG-1 crise de coliques hépatiques en 38	Greffes cutanées	Pento N_2O-O_2	40 mn		N	26	19	37	28_5	6	3	17	8_5
20-C.f	63	1,65	55	Nausées-vomissements amaigriss. depuis 3 mois	Gastrostomie	Pento d-tubo N_2O-O_2	1h15		ABEG	40	40		41_5	25	25		37_5

N° Sex. 1	Age 2	Taille 3	Poids 4	Passé sanitaire Etat général préop. 5	Intervention 6	Combinaisons médicam. 7	TN 8	TR 9	Phén. clin. post-opératoires 10	Transaminases 11 S G O T Pré	 J	 2°	 4°	 S G P T Pré	 J	 2°	 4°
	ans	mètre	kg														
21-R.f	66	1,60	60	Fre tibia le 27/7/63 masque-pas vomi-ictère chronique?- vomit	Int.exploratrice rein G.	Pento-flax dipdol N_2O-O_2	45 mn	15 mn	ABEG	28	28			27	16		
22-B.h	67	1,70	110	En 44 éventrat en 48 hanche D) pas en 52 append.) en 56 hernie) vomi ABEG)	Prostatectomie	Pento-celo flax dipdol N_2O-O_2	50 mn	+ H	ABEG	19			51_5	18			
23-C.f	38	1,60	60	BEG Ictère à 17 ans	Hystérectomie + appendicectomie	pento d.tubo palfium taractan N_2O-O_2	1h25		N	18	22	42	10	15	5	9	6
24-B.h	16	1,55	45	Etats nauséeux Trépané août 63	cranioplastie	Pento-celo palf.tarac tan N_2O-O_2	2h30		Vomit+ fois qq h. après	22		66	48	18		[illegible]	3
25-L.h	38	1,55	65	BEG	Hernie	pento-flax N_2O-O_2	45 mn	1h50	N	14	35		16_5	6	2		9_5
26-L.h	61			BEG	Prostatectomie	pento-flax dol. N_2O-O_2	1h05	20 mn	N	22	18		41_5	8	2		6_5
27-S.h	53	1,65	73	Ethyl tousseur append. en 52 - pas vomi	hernie épigastrique	pento-flax dipdol N_2O-O_2	35 mn	3 mn	N	18	18	26	22	5	10	8	6

LES MALADES SUIVANTS, PRESENTAIENT AVANT ANESTHESIE, DES VALEURS DE TRANSAMINASES SUPERIEURES A LA NORMALE

N° 1	Age 2	Taille 3	Poids 4	Passé sanitaire Etat général présent 5	Intervention 6	Combinaisons médicam. 7	TN 8	TR 9	Phén. clin. post-opératoires 10	Transaminases 11							
										S G O T				S G P T			
										Pré	J	2°	4°	Pré	J	2°	4°
	ans	mètre	kg														
28-P.h	32	1,64	70	BEG	Ostéosynthèse coude	pento dipdol N_2O-O_2	1h15		N	102	200	95	95	47	70	57	70
29-J.h	57	1,58	53	Occlusion en 57 -piqûre pas vomi pleurésie en 62 amaigriss.récent	Cystostomie	pento flaxédil N_2O-O_2	45 mn		MEG	101	95		45	62	39		25
30-P.f	58	1,55	50	Subocclusion depuis avril 63 - ABEG	Résection intestinale pour cancer colon descendant	pento-celo d.tubo dolesal N_2O-O_2	2h20		N	45			35	8			3

NOTA.- Pento : pentothal : penthiobarbital

Celo : celocurine : succicurarium (iodure)

D.Tubo: D.Tubocurarine

Flax : flaxédil : gallamine

Palf : palfium : pyrrolamidol

Taract: taractan

Dip : diparcol : diéthazine

Dol : dolosal : péthidine

Dipdol: 1 diparcol + 1 dolosal dans 20 cc de sérum physiologique

Phen : phénergan : prométhazine

B) Représentation graphique des résultats biologiques.

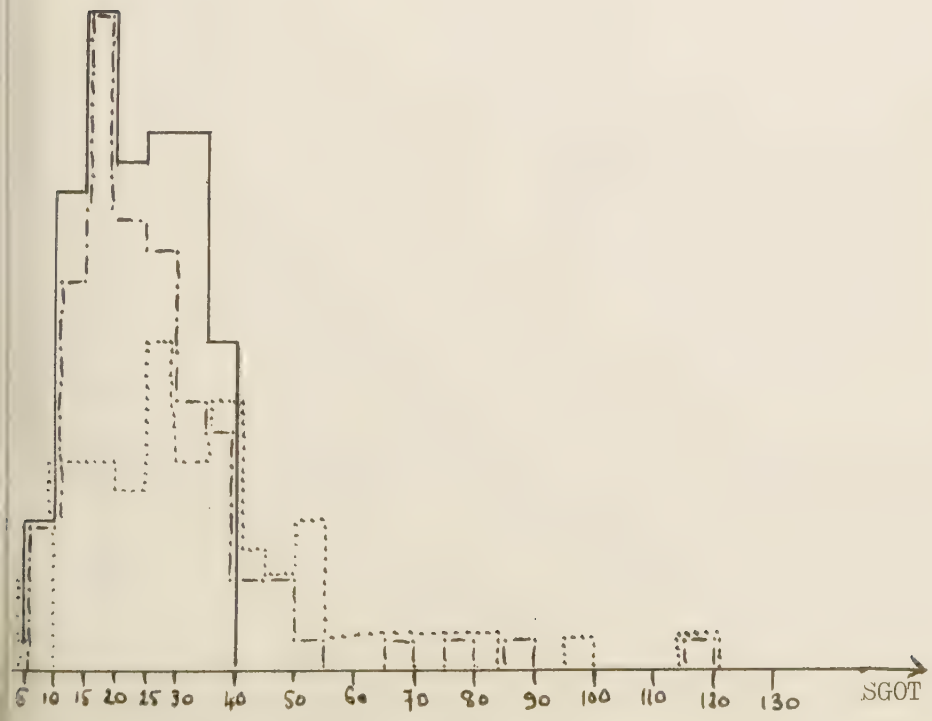
Les graphiques suivants traduisent les résultats expérimentaux des tableaux (cf p.51)

I - S G O T

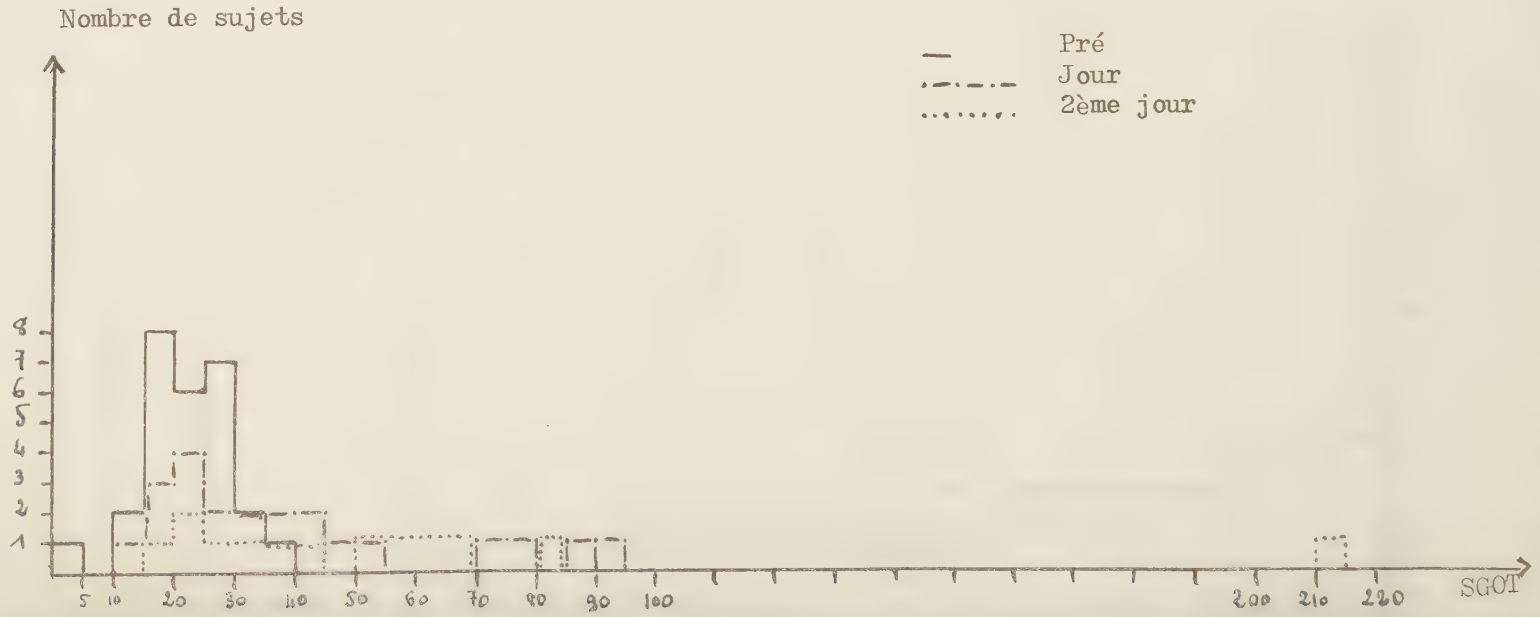
1°/ - HALOTHANE

Nombre de sujets

— Pré
.-.-.- jour
..... 2ème jour

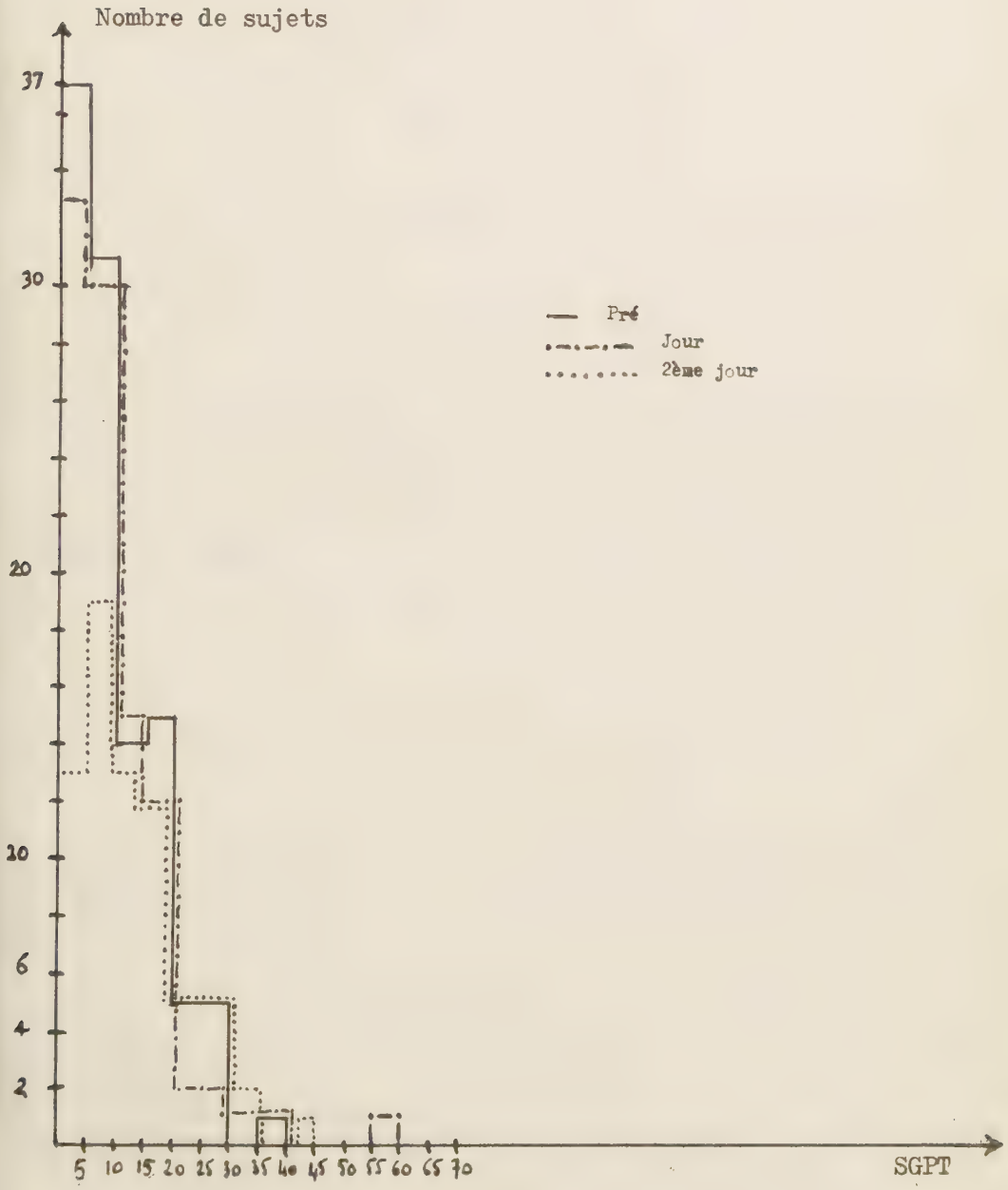


2°/ - Témoin


Nombre de sujets
Pré
Jour
2ème jour
1
2
3
4
5
6
7
8
5
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
200
210
220
SGOT

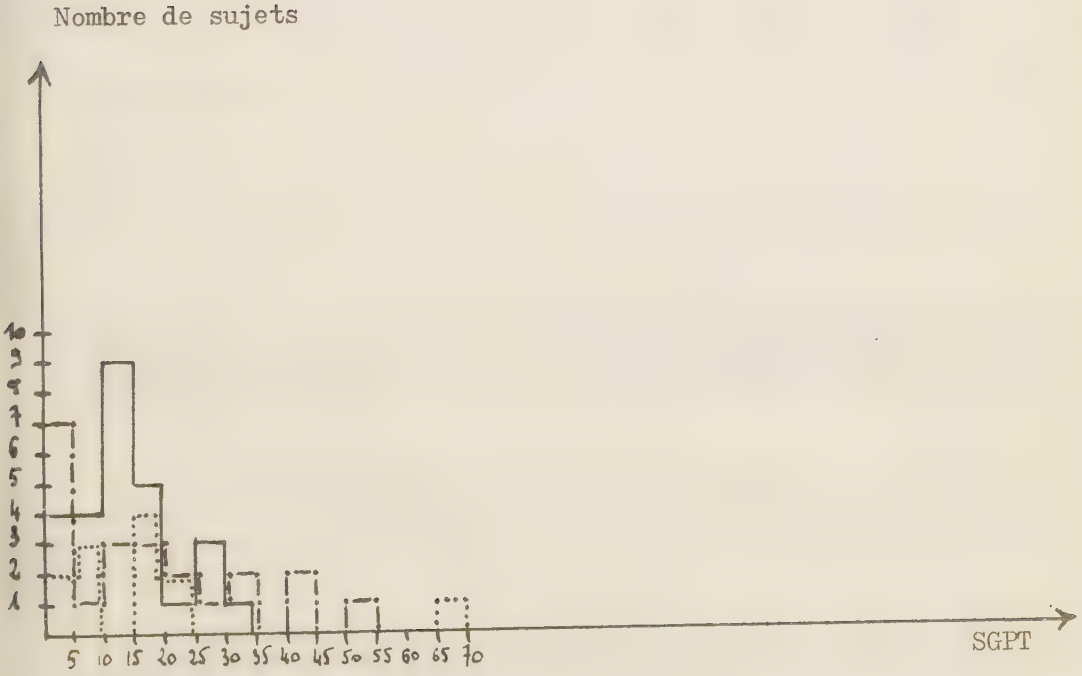
II - S G P T

1°/ _ HALOTHANE



2°/ - Témoin

—— Pré
•—•—•— Jour
••••••• 2ème jour



Chapitre IV

DISCUSSION

A/ DISCUSSION ETIOLOGIQUE SUR LES ACCIDENTS HEPATIQUES GRAVES SURVENUS DANS LES CIRCONSTANCES RELATEES AU CHAPITRE II (2ème partie).

B/ DISCUSSION DES DONNEES CLINIQUES FOURNIES PAR NOTRE TRAVAIL PERSONNEL (Chapitre III - 3ème partie).

C/ DISCUSSION STATISTIQUE DE NOS RESULTATS BIOLOGIQUES.

A/ DISCUSSION ETIOLOGIQUE SUR LES ACCIDENTS HEPATIQUES GRAVES SURVENUS DANS LES CIRCONSTANCES RELATEES AU CHAPITRE II (2ème partie).

Les phénomènes d'hépatites graves relatés au chapitre II (2ème partie) ont donné matière à de nombreuses discussions dont les objets partiels sont les suivants :

- Tests biologiques pratiqués, quelle est leur valeur pathognomonique, quelles perturbations rencontre-t-on après des anesthésies avec des drogues autres que l'halothane ?

- Constatation de la prédominance des phénomènes

graves aux USA, discussion des causes possibles de cette prédominance.

- Comparaison entre la fréquence relativement faible des phénomènes hépatiques graves après anesthésies avec halothane et fréquence d'hépatites de causes diverses. Nous relatons ci-après ces discussions ou éléments de discussion.

---

1 - DISCUSSION D'APRES LES SIGNES BIOLOGIQUES.

a) Réserves faites par certains critiques sur la qualité des observations biologiques en clinique humaine.

D'après LEROY et VANDAM[65] (1963), les études d'hépatotoxicité de l'halothane en clinique anesthésiologique humaine, ont été faites seulement sur plusieurs petits groupes de malades dans des circonstances cliniques favorables à priori, ne comportant pas d'examens biopsiques hépatiques. Ils ont, de plus, des doutes sur la valeur pathognomonique des tests fonctionnels hépatiques en la matière.

---

b) Recherche et évaluation biologique des signes de degré d'hépatolyse après anesthésie à l'halothane.

J. DU CAILAR et Coll.[66] (1963) ont exploré la fonction hépatique chez une série de 25 opérés âgés de 12 à 70 ans, dont les tests hépatiques préopératoires étaient normaux.

Types d'intervention :

12 commissurotomies mitrales,
6 exérèses pulmonaires,
4 sympathectomies lombaires
3 pontages aorto-fémoraux.

Types d'anesthésie :

2 modes d'anesthésie furent utilisés, précédée d'une prémédication classique associant : péthidine - promethazine.

1 - Anesthésie avec halothane (15 cas)

Induction : penthiobarbital - succinylcholine - intubation trachéale.

Entretien : halothane à 0,5 % sous contrôle ventilatoire en hyperventilation - Dextromoramide.

2 - Anesthésie sans halothane (10 cas) du type narco-ataralgésie utilisant une association dextromoramide - chlorprotixène - ventilation contrôlée.

Résultats :

augmentation des transaminases glutamino-pyruviques (SGPT), surtout nette chez les malades ayant reçu de l'halothane.

Les sujets ayant subi une intervention cardiaque ont aussi une augmentation des SGOT.

Les auteurs concluent donc à un discret syndrôme de cytolyse hépatique sous l'effet de l'halothane.

---

c) Perturbations comparatives des tests hépatiques de floculation et épreuve à la B.S.P., après anesthésie à l'halothane, l'éther, le chloroforme et le cyclopropane :

Pour LITTLE et Coll.[67] (1958), il semble que la toxicité hépatique de l'halothane soit comprise entre celle, nulle, du cyclopropane et celle de l'éther, les épreuves hépatiques de GROS, HANGER et MAC LAGAN, et l'épreuve de l'élimination de la bromesulfonephtaléine étant perturbées pendant :

- 6 semaines après 2 h d'anesthésie au chloroforme,
- 1 semaine après 2 h d'anesthésie à l'éther,
- 3 à 5 jours " " à l'halothane,
- ne sont pas perturbées" au cyclopropane.

II - OPINION D'ANESTHESIOLOGISTES ANGLAIS, APRES ANALYSE RETROSPECTIVE DE 6 ANS D'UTILISATION DE L'HALOTHANE ET DISCUSSION DES RESULTATS

Le nombre d'anesthésies comportant de l'halothane

pratiquées depuis le début de son utilisation en Angleterre est d'environ 6 millions. Dans un compte-rendu rétrospectif à la Société Royale de Médecine (avril 1964), K.G.GREEN et J.M.MUNGAVIN[68], après dépouillement des résultats d'une enquête faite auprès de leurs confrères britanniques, avancent les conclusions suivantes :

1) Le nombre d'anesthésies avec halothane, en 6 ans, dans les grands hôpitaux suivants :

   - Charing Cross, London
   - Manchester Royal Infirmary
   - St Thomas's, London
   - University College, London
   - Belfast Royal Victoria

est sensiblement le même que celui des anesthésies pratiquées sans halothane.

2) Le nombre d'hépatites mortelles post-opératoires, survenues dans ces 5 hôpitaux en 6 ans, rapporté aux nombres respectifs d'anesthésies avec ou sans halothane, est sensiblement le même.

III - LA FACON D'ADMINISTRER L'HALOTHANE EST-ELLE EN CAUSE ?

- Certains praticiens supposent que c'est peut-être la façon dont est administré l'halothane, qui est en cause, lorsqu'il y a accident hépatique post-anesthésique.

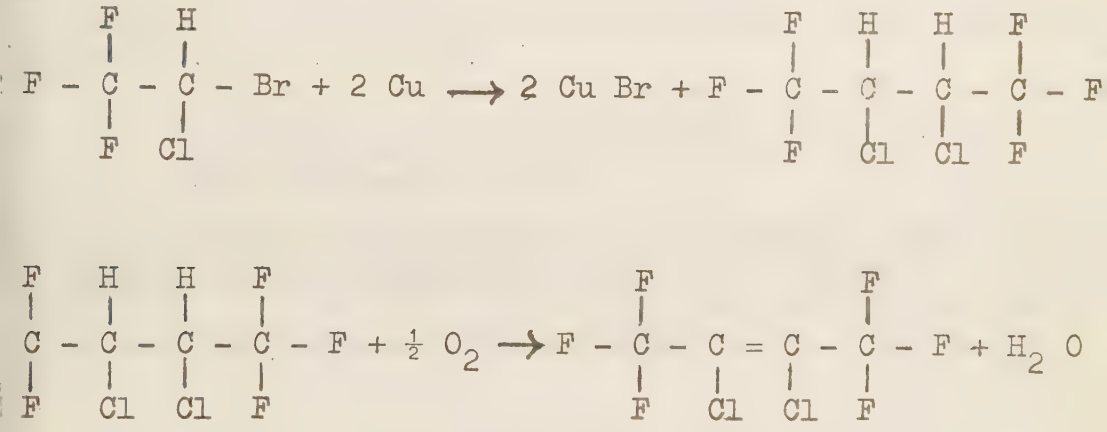
- Une élimination insuffisante de CO_2, quel que soit l'anesthésique employé, a la réputation, plus ou moins établie expérimentalement, de fragiliser les parenchymes vis-à-vis des toxiques, notamment le parenchyme hépatique.

- D'autre part, l'utilisation par certains praticiens, afin d'éviter une hypoventilation, donc une incriminable rétention de CO_2, de l'aide respiratoire systématique (ventilation assistée), augmente à tous coups, quel que soit le mode de distribution de l'anesthésique (système ouvert ou clos), la quantité d'halothane introduite dans l'organisme du patient, d'où l'augmentation du risque toxique.

IV - UNE EXPLICATION :

Présence fortuite ou naissance dans l'halothane d'impuretés très toxiques.

COHEN et ses Coll.[69] (1963) ont trouvé la présence d'une impureté contenue dans l'halothane du commerce. Il s'agit d'un butène halogéné, le 2,3 - dichloro - 1,1,1, 4,4,4 - hexafluorobutène - 2 qui serait susceptible de dériver de l'halothane selon les formules suivantes :



Il s'agirait là d'une substance convulsivante, à haute toxicité, provoquant des lésions de dégénérescence pulmonaire, hépatiques et rénales chez le rat après inhalation de quatre heures a la concentration de 0,01 %. C'est à cette concentration que l'impureté pourrait se trouver dans l'halothane du commerce.

Lorsque l'halothane est administré aux concentration habituelles, c'est-à-dire de 1 à 2 %, le malade anesthésié ne respire donc l'impureté qu'à une concentration 100 fois moindre que celle qui provoque les phénomènes toxiques expérimentaux, mais la teneur de l'halothane en ce redoutable dérivé peut augmenter dans des conditions quelquefois réunies - surtout aux Etats-Unis, qui sont le pays du vaporisateur en cuivre* le contact de l'halothane avec le cuivre favorisant la naissance du dérivé toxique ("Copper-Kettle").*

La décision consécutive à la crainte de cette cause de toxicité prise à la clinique Mayo, d'interdire l'utilisation de cet anesthésique a été qualifiée par Hugin de réaction de panique, au cours d'un colloque qui eut lieu à Bâle en 1963 ; la commission d'études, chargée par la Société américaine d'anesthésiologie, d'étudier l'hépatotoxicité de l'halothane, a refusé son retrait, estimant qu'il n'y avait pas de raisons valables pour une telle interdiction (cahiers d'anesthésiologie - Nov.63)[70] et SEXTON[71] (1963) ajoute : "nous n'avons trouvé aucune évidence significative d'une telle conversion de l'"halothane" en butène, par contact avec le cuivre et l'oxygène, ou avec l'oxyde de cuivre, sous les conditions beaucoup plus sévères que celles qui sont réalisées en pratique anesthésique".

V - DISCUSSION D'APRES LA FREQUENCE RELATIVE DES PHENOMENES INCRIMINES

- Considérations sur le nombre relativement faible d'accidents graves hépatiques, par rapport au nombre considérable d'anesthésies avec halothane comparaison avec la fréquence de l'hépatite virale.

Le Professeur BUNKER, de l'Université Stanford à Palo Alto, en Californie, estime que dans aucun des cas publiés la relation causale n'a pu être établie. L'accusation élevée contre l'halothane n'aurait été basée que sur des présomptions.

En effet, l'halothane est actuellement employé en Amérique dans environ trois-quarts de toutes les anesthésies. Comme on compte quatre millions d'anesthésies par an aux Etats-Unis, on peut estimer à trois millions annuels le nombre d'anesthésies avec l'halothane. Or, on peut rapprocher la fréquence des anesthésies comportant de l'halothane et celle de l'hépatite virale et on estime qu'on peut s'attendre à voir apparaître une hépatite virale grave chez environ 20 sujets sur trois millions, c'est-à-dire dans un nombre de cas comparable à celui des observations publiées (Cahiers d'anesthésiologie)[70].

SLATER[55] (1964) rapporte dans une étude que, entre Janvier 1959 et décembre 1962, 64162 interventions avaient été pratiquées au Massachusetts General Hospital. L'anesthésie locale ou régionale était employée 17239 fois ; les 46923 autres malades étaient endormis sous anesthésie générale, dont 14685 avec halothane.

A la suite de ces 64162 interventions, il y eut 1148 décès - 750 décédés furent autopsiés. L'examen histologique du foie fut pratiqué sur 708 d'entre eux, de l'halothane avait été administré à 142 de ces 708 patients.

Résultats :

On découvrit :

- 9 nécroses hépatiques centrales dont 2 chez des malades qui avaient reçu de l'halothane.
- 1 nécrose hépatique massive chez un malade qui avait reçu de l'halothane.

Ces résultats ne montrent donc pas une toxicité particulière de l'halothane.

WILSON et Coll.[72] (1964) ont fait une évaluation clinique et de laboratoire de 10129 cas d'anesthésies à l'halothane, entre janvier 1959 et Mai 1963. Parmi ceux-ci, on distinguait :

- 5346 anesthésies à l'halothane seul,
- 4783 anesthésies au mélange halothane-éther.

L'âge des patients s'étendait de 4 M. à 102 ans.
La durée de l'anesthésie de 12 minutes à 23 heures.
Six malades présentaient un très fort ictère au moment de l'anesthésie et tous ont survécu, y compris un patient qui était atteint d'une hépatite à virus de type A.

Parmi ces 10129 malades, 110 reçurent plus de 3 anesthésies en moins de 3 mois.

- 3 anesthésies ou plus ..... 55 malades
- 5 anesthésies ou plus ..... 44 "
- 10 anesthésies ou plus ..... 8 "
- 20 anesthésies ou plus ..... 3 "

Au total : 616 administrations répétées.

47 de ces malades étaient traités pour des brûlures dont 5 avaient plus de 30 % de brûlures du 2° et 3° degré.

Dans toute cette série, on n'a observé :

- aucun cas d'hépatite clinique suivant l'administration d'halothane ou halothane-éther,
- aucun syndrôme pouvant être rapporté à un dysfonctionnement hépatique,
- aucune aggravation, aucune mort, causée par l'anesthésie.

De plus, l'analyse des résultats d'autopsies de malades décédés des suites de l'intervention ne montre aucun cas pouvant être attribué à une nécrose hépatique.

Chez 22 malades, chaqun ayant eu 5 ou plus anesthésies à l'halothane ou au mélange halothane-éther, on a fait des tests hépatiques : cholestérol total - cholestérol estérifié - bilirubine - turbidité au thymol - floculation de la céphaline - phosphatase alcaline - bromésulfonephtaleine. Aucune valeur anormale différant de façon significative des études de contrôle faites avant l'intervention n'a été observée à la suite de ces anesthésie

L'auteur signale également qu'une étude a été faite sur 662252 admissions, parmi lesquelles on distingue 9 cas de décès par hépatite aiguë massive. Seuls 3 d'entre eux avaient subi une intervention chirurgicale et reçu des antibiotiques (ni l'agent, ni la technique ne sont indiqués), mais les 6 autres n'avaient pas été anesthésiés ! (CARAVATI et Coll.[73] (1962).

Toujours en 1964 , ALLEN et ses Coll.[74] ont publié une étude portant de Mai 1960 à Juin 1963, période pendant laquelle ont été données :

- 13024 anesthésies à l'halothane,
- 7160 anesthésies au cyclopropane.

La technique employée pour distribuer l'halothane était le système semi-ouvert avec 4 litres d'oxygène et

4 litres de protoxyde d'azote. Les appareils utilisés étaient le Fluotec et le Vernitrol. Jamais de système clos.

Résultats :

- dans le service chirurgical : aucun cas de complications hépatiques non expliquées.
- dans le service médical : 112 cas d'hépatites furent diagnostiquées, parmi ceux-ci 18 avaient eu une anesthésie dans les 12 mois précédant l'admission (Tab.1).

Agent	Nombre de cas	Nombre de cas transfusés
halothane	7	6
cyclopropane	7	6
a-rachidienne	3	1
éther	1	0

Le début des symptômes remontait à 60 à 90 jours après leur départ du service chirurgical.

Pendant cette période, 32 malades furent autopsiés, chez lesquels on remarqua une énorme pathologie hépatique.

Dans 4 cas, parmi ces 32, on a trouvé antérieurement une opération chirurgicale avec anesthésie : tab.2.

Cas	Sexe	Age	Anesthésique	Intervention	Intervalles
1	f	25	cyclopropane	dilatation + curetage	47 jours
2	m	63	a-rachidienne	prostatectomie	5 ans
3	f	47	éther	splenectomie	4 ans
4	f	37	halothane	excision glandes de Bartholin	12 mois

Seul, dans le cas n° 1, l'intervalle est court entre l'intervention et la mort, mais cette femme de 25 ans avait fait probablement une tentative d'avortement provoqué et avait reçu 2 transfusions.

KEERI-SZANTO et LAFLEUR[75] (1963) estiment que, dans leur statistique, sur 35000 anesthésies à l'halothane, il y eut 5 accidents hépatiques, ce qui fait 1 pour 8000 anesthésies à l'halothane.

VI - OBSERVATIONS D'ABSENCE DE PHENOMENES HEPATOTOXIQUES APRES ANESTHESIES A L'HALOTHANE ADMINISTREES A DES MALADES PRESENTANT DES ANTECEDENTS HEPATIQUES.

En comparaison avec les cas d'atteintes hépatiques graves après anesthésies pour chirurgie biliaire citées au chapitre II, nous devons faire mention des publications suivantes :

JOHNSTONE[76] utilisa l'halothane chez une malade en coma hépatique pour une césarienne : 24 h après la patiente était parfaitement consciente et avait faim (Colloque d'Enghien 1961).

En outre, RIDDEL et JONES[77] (1961) utilisèrent également cet anesthésique dans des anastomoses porto-caves (nombre non cité), chez des cirrhotiques et il ne se produisit pas d'accidents hépatiques.

Une autre étude rétrospective de la mortalité et des complications hépato-biliaires survenues chez des malades ayant subi des interventions sur la vésicule et les voies biliaires a porté sur 925 opérés ayant reçu une anesthésie à base d'éther et sur 749 auxquels fut administrée une anesthésie à base d'halothane : il n'y a aucune différence significative entre les 2 groupes, tant du point de vue mortalité qu'au point de vue de l'incidence des complications hépato-biliaires ou hépato-cellulaires (BRIAN DAWSON et Coll.[78]).

VII - HYPOTHESE DE JOHNSTONE SUR LES ORIGINES POSSIBLES D'HEPATITES SURVENANT DANS DES CIRCONSTANCES POST-ANESTHESIQUES

JOHNSTONE[76] souligne la possibilité :

- d'une hépatite infectieuse, dans sa phase pré-clinique au moment de l'intervention,
- du coup de chaleur,
- d'une periarthrite noueuse.

D'autre part, des troubles hépatiques peuvent survenir à la suite :

- d'un traumatisme chirurgical,
- d'une pancréatite aiguë,
- d'une hypotension,
- de l'administration d'antibiotiques,
- d'une hypoventilation.

VIII - AUTRES HYPOTHESES :

B.ROUSSILLE[80] (1964), analysant dans sa thèse les causes possibles des hépatites survenues dans la période post-anesthésique, admet que l'halothane est peut-être un facteur favorisant, mais semble ne pas être un facteur déterminant : il attire l'attention sur 2 ordres de faits, rencontrés très fréquemment dans les relations des hépatites mortelles incriminées :

- une poussée d'hyperthermie précède ou accompagne l'apparition de l'ictère ou des phénomènes cliniques graves. Or, les hépatites toxiques ne s'accompagnent pas d'hyperthermie : par contre, l'hépatite virale, dès ses débuts, est marquée par l'élévation de la température.

- les phénomènes graves relatés sont en général bien tardifs (en moyenne 10 à 12 jours) pour être imputables uniquement à des hépatites toxiques dont le début suit de beaucoup plus près l'agression toxique.

BRODY et SWEET[44] (1963) pensent que la différenciation histologique entre l'hépatite toxique aiguë et l'hépatite virale aiguë, spécialement dans les cas de nécrose hépatique massive, peut être très difficile et souvent impossible.

MORRIS[81] (1960) montre qu'un malade exposé simultanément à l'halothane et au CO_2, peut présenter un trouble rétentionnel de la bromesulfonephtaleine dans les suites opératoires.

IX - A la suite de l'exposé de ces opinions que nous considérons d'après les documents compulsés, comme les éléments essentiels des discussions qui ont roulé sur ces publications de phénomènes hépatiques graves suivant un certain nombre d'anesthésies avec halothane, nous pensons utile de présenter quelques réflexions que suggèrent les faits relatés et les critiques ci-avant formulées. Essayons donc d'analyser, de plus près les observations relatées au chapitre II, 2ème partie, et, malgré leur disparité, de classer les phénomènes.

- nombre total de cas relatés = 34
- nombre de décès sur ces 34 cas = 20
- âge des patients : très varié. Notons cependant que 20 malades sur 33 ont plus de 50 ans, (1 malade d'âge inconnu), sur ces 20 malades, 12 décès.

  Nous avançons cette remarque, en suggérant que 50 ans de vie, étant donné les moeurs alimentaires contemporaines, ont peut-être quelqu'action lésante sur le foie.

- état général des décédés : le dépouillement des relations nous permet de noter que 15 d'entre eux sur les 20 pouvaient être présumés en mauvais état général, soit du fait de leur affection, soit de leur âge, soit des deux.

. Parmi les décédés :

5 interventions sur les voies biliaires,
8 interventions sur des malades atteints de tumeurs que l'on peut présumer malignes.

. Autopsies : les 20 décédés ont été autopsiés, les diagnostics résultant, à peu près uniformes, indiquent une atteinte cellulaire hépatique, type dégénérescence centro-lobulaire.

L'examen de ces nombres nous permet les réflexions suivantes :

1 - Cette liste de décès est incontestablement génératrice d'une certaine anxiété : le dépouillement sommaire des données numériques précédentes conduit, en effet, à constater ce qui suit :

- sur 20 malades décédés et dont la mort semble imputable à une hépatite grave identifiée par autopsie, tous avaient subi une ou plusieurs interventions avec anesthésie générale comportant, non exclusivement, de l'halothane.

- 5 avaient subi une intervention sur les voies biliaires et 8 autres étaient atteints de tumeurs malignes diverses.

Si 15 peuvent bien être présumés en mauvais état général, il reste 5 à 8 malades qui semblent bien avoir été exempts de tares préopératoires.

Parmi ces 5 à 8 malades, l'halothane a-t-il été l'agent déterminant d'atteinte hépatique, et pour les 12 à 15 autres, un agent favorisant ?

Cela revient à se poser la question d'autres causes possibles d'hépatites graves, latentes et méconnues, affections en période d'incubation et dont ces malades auraient été déjà atteints avant l'intervention. On a aussi soupçonné des agents médicamenteux autres que l'halothane ou encore l'association de tel ou tel agent avec l'halothane, administrés dans la période opératoire.

2 - Il semblait regrettable qu'à l'exception de Beddard, mentionnant 3000 cas, aucune publication n'indiqua le nombre d'anesthésies effectuées selon le protocole utilisé

lors de l'anesthésie soupçonnée génératrice de l'accident hépatique grave, car, ce qui présente de l'intérêt, c'est le rapport entre le nombre d'accidents et N ; ainsi, on peut supposer que le cas néfaste de Beddard est à rapporter à 3000 anesthésies avec halothane semblables à celles suivies du décès.

En fait, à partir de 1964, des recherches dans ce sens ont été faites aux Etats-Unis, c'est-à-dire le pays où l'émotion causée par certains décès avait été la plus vive et avait même trouvé son écho dans la presse non spécialisée.

3 - On doit, bien sûr, admettre que les quelques relations d'accidents citées plus haut ne représentant ainsi qu'une partie du nombre réel d'accidents hépatiques graves survenus dans des circonstances analogues, et non publiées, ce qu'il nous faut regretter, mais, même en envisageant cette lacune; le nombre d'accidents graves, rapporté au nombre considérable d'anesthésies, comportant de l'halothane dispersées dans le monde doit être relativement faible.

4 - Il serait intéressant de connaître, d'une part le nombre d'hépatites graves survenues après interventions chirurgicales et anesthésies diverses ne comportant pas d'halothane, et d'autre part, le nombre d'hépatites graves d'origines diverses, survenues entre 1958 et 1963, période pendant laquelle se sont produits les 34 cas relatés.

5 - Les observations analysées, relatant une atteinte hépatique grave après interventions diverses sous anesthésie générale comportant l'halothane, mentionnent assez rarement des données objectives sur l'état hépatique préopératoire du patient. Nous ne trouvons notamment pratiquement que très peu de tests biologiques préopératoires. Or, l'intérêt des mesures d'augmentation de la teneur en enzymes sériques résultant d'une atteinte hépatique en cours, même à ses débuts (ex : détermination du taux de transaminases sériques) est maintenant bien connu. Dans le chapitre précédent, nous avons présenté ce que nous avons pu réaliser dans ces perspectives.

Nous n'allons pas avancer, bien sûr, que de telles déterminations doivent être pratiquées avant toute intervention chirurgicale comportant une anesthésie géné-

rale, mais, étant donné la fréquence croissante du nombre d'hépatites à virus qui seraient décelables très précocément par ces tests avant la période du syndrôme clinique, il est licite de se demander s'il ne s'agissait pas de telles atteintes venant, à basse fréquence, grever d'accidents les séries.

B/ DISCUSSION DES DONNEES CLINIQUES FOURNIES PAR NOTRE TRAVAIL PERSONNEL (CHAPITRE III - 3ème partie).

Réserve faite :

- du nombre relativement faible de cas mentionnés ne permettant pas d'avoir une assez grande vue d'ensemble sur la complexité du problème que nous avons essayé d'exposer.

- du fait que nous éprouvons sur le plan clinique l'influence non pas du seul facteur anesthésie mais des deux facteurs couplés anesthésie + intervention ; or les interventions pratiquées dans le groupe anesthésie à l'halothane étaient pour près de 50 % des interventions de chirurgie osseuse, et pour près de 10 % des interventions sur la sphère digestive, (les hernies sont comprises dans ces 10 %,) alors que celles du groupe anesthésié à un autre produit étaient distribuées différemment : environ 20 % de chirurgie osseuse et 25 % de chirurgie digestive ; on conçoit aisément l'importance de cette disparité quant à des signes cliniques tels que la tolérance alimentaire ou les vomissements.

- de la non poursuite des observations cliniques et tests biologiques pendant un temps comparable à celui en bout duquel les phénomènes toxiques sont apparus dans la série relative au chapitre II - 2ème partie,

nous pouvons noter :

I - Série des malades qui ont subi l'anesthésie générale comportant l'halothane :

Nos 146 malades se répartissent en :

- 104 hommes)
- 42 femmes) dont l'âge varie entre 15 et 91 ans

Tous en assez bon état général.
Environ la moitié des malades fut anesthésiée pour des interventions de chirurgie osseuse et une vingtaine pour des interventions portant sur la sphère digestive.

Résultats :

1°/ Tolérance alimentaire rapide et bonne, dans la grande majorité des cas.

Très souvent, d'ailleurs, lorsque l'intervention ne portait pas sur le tube digestif, les patients avaient la permission de boire à volonté et prenaient leur premier repas le soir.

2°/ Vomissements :
19 malades ont vomi.

Aucun vomissement pendant l'intervention.

10 quelques heures après.
9 le lendemain ou les jours suivants (au maximum jusqu'au 4ème jour après l'intervention).

- Parmi ceux-ci :

- 11 après interventions de chirurgie orthopédique
- 3 " " d'ophtamologie
- 2 " " de chirurgie encéphalique
- 1 hydrocèle vaginale
- 1 mammectomie
- 1 hernie

mais on note 26 malades ayant des antécédents hépatiques tels que : coliques hépatiques, ictères, et aussi des éthyliques.

et 11 malades sujets à des vomissements fréquents.
1 seul ancien ictérique a vomi.
3 éthyliques ont vomi.

Nous n'avons constaté aucun ictère dans les jours suivant l'anesthésie

Dans un autre travail, réalisé au cours de notre pratique hospitalière, nous avons noté systématiquement les vomissements survenant après anesthésie générale comportant de l'halothane, dans les 24 h post opératoires.

Sur 137 malades, nous avons observé 13 vomissements se produisant dans les suites immédiates (ne dépassant pas 24 h après l'intervention

3°/ Nous citerons enfin, les observations de 3 d'entre nos malades qui ont présenté des suites opératoires mauvaises, que nous supposons cependant sans relation avec l'halothane.

(1) Mme C. 41 ans - 1,60 m - 60 kg

Passé sanitaire :

Pas d'antécédents hépatiques.
Pas de troubles digestifs, pas de vomissements.
Anesthésiée en 1953 pour grossesse extra-utérine droite opérée : penthiobarbital + éther. A vomi au réveil.

L'intervention :

Césarienne pour dystocie, précédée d'essais d'extraction au forceps, avec travail très long.

VII° pare.hémorragie peropératoire dépassant la normale.

Prémédication : nulle.

Anesthésie :

Halothane - oxygène - intubation trachéale.
Système clos.
Quantité utilisée : 14 cm3
Durée de l'anesthésie : 2 h
Temps de réveil : 5 minutes
Enfant : 4,3 kg - liquide amniotique purée de pois.
Réanimation de l'enfant. Ligature des trompes.

Post-opératoire :

Dans la demi-heure suivant l'extraction, apparition :

- chute de TA vers 8 mm de Hg
- tachycardie vers 150/mn
- mauvaise circulation capillaire - extrémités cyanosées grisâtres, malgré une ventilation normale.
- mydriase bilatérale.

Perfusée avec :. sérum glucosé 30 % 250 cm3 + Insuline 10 Unités + 50 mg hydrocortisone.

. sang = 750 cc.

15 h : perfusion IV 1000 cm3 = 10 h - après le sang

A (sérum glucosé 10% 1000 cm3 + Insuline 20 Unités + KCl 1 g + Becozyme 2 ampoules + antibiotiques + hydrocortisone 1 ampoule

17h 30 : étant donné la tachycardie et l'hyposphygmie : 400 cm3 de sang - durée 2 h

22 h : TA = 9-5 mm/Hg FC=160/mn.

pas de diurèse, le sondage ne donne rien.
Intercaller à 120 gouttes : 250cm3 de sérum glucosé à 30 %, puis reprendre la perfusion A à 30 gouttes.

Le 1er jour post-opératoire : perfusion de mannitol à 10 %.
La diurèse reprend alors normalement.
On ne note pas de vomissement dans la semaine suivant l'intervention.

Reprise du transit intestinal, le 3ème jour post-opératoire.
Reprise de l'alimentation le 5ème jour post-opératoire.
Elle quitte le service le 19ème jour, en bon état général.

Peut-être s'agissait-il d'une apoplexie utéro-placentaire ? ou d'un simple choc hémorragique transitoirement mal contrôlé ?

---

(2) Mme R. 44 ans - 1,60 m - 80 kg

Passé sanitaire :

Tumeur de l'hypophyse depuis 13-14 ans.
Céphalées depuis 1 an - Troubles visuels depuis 6 mois.
Calme, se meut difficilement, sans parésies cependant.

Intervention :

Hypophysectomie.

Prémédication outre la perfusion =
1 h avant l'intervention :

- prométhazine = 25 mg
- pethidine = 50 mg
- atropine = 0,5 mg

Anesthésie :

Penthiobarbital en induction : 25 cg.
Chlorhydrate de succinylcholine pour intubation trachéale = 100 mg.
Circuit ouvert : fluotec - 4 % - 1,5 % - 1 % - 0,5 %
Durée de l'anesthésie : 3h 50.
La malade arrive bradypnéique. La bradypnée est rapportée à la pethidine.
Chute de TA à 6 mn de Hg, 45 minutes avant la fin de l'intervention.
Perfusions per-opératoires : glucosé isotonique : 750cm3
100 mg hydrocortisone
urée 30 %
sang : 2,5 l

Post-opératoire :

Perfusions.
Le soir de l'intervention :

- peu consciente
- respiration bonne
- circulation assez bonne
- la diurèse semble énorme.

Le lendemain de l'intervention :

6h 30 : TA vers 10-8 mn de Hg - coma profond - respiration superficielle - Engström.
Décès le même jour à 15 h

Le décès semble imputable aux troubles humoraux et aux perturbations des régulations végétatives dues à l'intervention.

---

(3) M. V. 59 ans - 1,65 m - 75 kg

Passé sanitaire :

Allergie à la pénicilline, prend régulièrement de la cortisone.
Eczéma.
Flatulence post-prandiale.
Obèse - tonus général bon.
Appendicectomie 25 ans auparavant. Avait vomi.

Intervention :

Hernie.

Prémédication :

Veille : atarax 2 comprimés - hydrocortisone 50 mg.
1 h avant : pethidine = 100 mg
diethazine = 200 mg
atropine = 0,5 mg

Anesthésie

Penthiobarbital = 40 cg
Halothane = 7 cm3 système clos.
250 cm3 de sérum glucosé isotonique.
Durée de l'anesthésie = 50 minutes.

Durée de l'intervention = 45 minutes.
Temps de réveil = 10 minutes.

Post-opératoire

Au réveil : collapsus.
L'apport d'hemisuccinate d'hydrocortisone par voie veineuse rétablit la circulation à la normale.
Pas de vomissement.
Reprise du transit intestinal : le 3ème jour post-opératoire.
Boit le jour-même de l'intervention.
Mange 2 jours après.
Bon état général.

En bref, phase de collapsus circulatoire post-opératoire en relation vraisemblable avec la privation momentanée de corticoïdes coïncidant avec le stress chez ce malade traité de façon continu à la cortisone.

L'halothane semble être hors de cause dans ce phénomène.

II - Série des malades qui ont subi l'anesthésie générale avec d'autres drogues que l'halothane

Nos 30 malades se répartissent en :

- 15 hommes
- 15 femmes

dont l'âge varie entre 16 et 78 ans.

Tous en assez mauvais état général.

Parmi ceux-ci 12 ont été opérés, soit directement sur le tube digestif, soit sur son environnement immédiat. Parmi eux, 9 peuvent être considérés comme subissant une intervention majeure digestive ou paradigestive

Résultats :

- tolérance alimentaire bonne, en général, mais, étant donné l'importance des interventions, la reprise de l'alimentation était plus tardive.

- dans les suites : 4 de ces malades ont présenté des vomissements. L'un d'eux, éthylique avéré, subissant une laryngectomie, a fait un délirium tremens qui a entraîné la mort le 5ème jour post-opératoire.

Aucun de ces malades n'a présenté d'ictère.

En résumé :

Nos observations cliniques, sur 146 malades anesthésiés avec l'halothane comme anesthésique principal, sinon unique, n'ont pas permis de déceler, dans les jours suivant l'anesthésie, quelques réactions hépatiques que ce soit. Les quelques vomissements enregistrés étant donné leur basse fréquence, ne nous paraissent pas spécifiquement attribuables à l'anesthésie, de pareilles réactions s'observant chez bien des sujets, dans des circonstances post-aggressives les plus diverses.

D'ailleurs, d'après une série d'observations que nous avons réunies en dehors de ce travail, il apparaît que ces réactions de vomissements sont réduites, tant en fréquence qu'en intensité, après anesthésie à l'halothane.

C) DISCUSSION STATISTIQUE DE NOS RESULTATS BIOLOGIQUES

Afin d'exploiter toute l'information implicitement contenue dans nos résultats biologiques (cf. représentation graphique page 71 et suivantes), nous avons pratiqué une analyse de variance, tant pour les SGOT que pour les SGPT, entre les sept groupes suivants:

a : dosage avant l'anesthésie,

b_1 : dosage le jour de l'anesthésie à l'halothane

b_2 : dosage le jour de l'anesthésie à un produit différent

c_1 : dosage le 2ème jour de l'anesthésie à l'halothane

c_2 : dosage le 2ème jour de l'anesthésie à un produit différent

d_1 : dosage le 3ème jour et plus de l'anesthésie à l'halothane

d_2 : dosage le 3ème jour et plus de l'anesthésie à un produit différent

Cependant nous pouvions craindre :

1°) d'une part que certains sujets aient une atteinte hépatique antérieure à l'anesthésie ; aussi avons-nous éliminé de notre analyse tous les patients dont les valeurs des transaminases, avant anesthésie, étaient supérieures à celles classiquement considérées comme normales.

2°) d'autre part, que notre expérimentation soit faussée du fait que les types d'intervention étaient répartis de façon différente entre le groupe anesthésié à l'halothane et le groupe anesthésié à un autre produit ; c'est cette crainte que nous avons déjà formulée sur le plan clinique en disant que nous éprouvions en fait l'influence, non pas du seul facteur anesthésie, mais des deux facteurs couplés anesthésie + intervention ; cependant, le type d'intervention ne peut guère retentir sur les valeurs des transaminases que de deux façons :

- soit d'une façon précoce, entre la 24ème et la 48ème heure, par les lésions musculaires contemporaines de l'acte opératoire.
- soit d'une façon retardée, à partir du 4ème jour, par le jeu de la lyse de l'hématome post-opératoire.

Or, l'analyse statistique nous donnera :

- d'une part, les différences les plus significatives dès le 2ème jour, à un moment où les phénomènes de lyse de l'hématome postopératoire n'ont pu encore se manifester.
- d'autre part, les différences en faveur du groupe anesthésie à l'halothane, groupe le plus riche en intervention de chirurgie osseuse qui sont justement les plus traumatisantes du point de vue musculaire.

Aussi sommes-nous en droit de considérer que nous éprouvons bien dans notre expérimentation essentiellement le facteur anesthésie.

Nous avons résumé dans les quatre tableaux suivants (IA - IB - IIA - IIB) les analyses de variance concernant respectivement les SGOT et les SGPT ; tant pour les unes que pour les autres, nous sommes amenés à la conclusion d'une différence hautement significative entre ces sept groupes ; aussi avons-nous pratiqué un certain nombre de comparaisons orthogonales pour voir entre ces sept groupes ceux qui diffèrent ; ces comparaisons sont résumées dans les tableaux ci-jointe (IC, IIC) et nous conduisent aux conclusions suivantes :

1°) Le jour même de l'anesthésie les patients anesthésiés à l'halothane voient les SGOT à peine modifiées (moyenne de 26 au lieu de 22 avant l'anesthésie), alors qu'elles sont nettement augmentées dans le cas d'une anesthésie à un produit différent (moyenne de 39) ; cette différence est hautement significative (F_β = 8, 23 pour une valeur calculée de 6,70 au seuil de 1 %). Le 2ème jour le phénomène s'accuse, toujours en faveur de l'halothane, puisque la moyenne passe de 34 pour l'halothane à 56 pour un produit différent (F_α = 14,63) Par contre les 3ème jour et suivants, on ne note plus de différence statistiquement significative selon l'anesthésique utilisé (F_δ = 0,25), bien que les SGOT n'aient pas encore repris à ce moment-là leurs valeurs normales (F_α = 9,88, soit une différence hautement significative), puisque les moyennes sont respectivement de 30 pour l'halothane et de 32 pour un produit différent contre une moyenne de 22 avant l'anesthésie.

2°) Le jour même de l'anesthésie, les patients anesthésiés à l'halothane voient les SGPT à peine modifiées (moyenne de 9 au lieu de 10 avant l'anesthésie), alors qu'elles sont nettement augmentées dans le cas d'une anesthésie à un produit différent (moyenne de 17); cette différence est hautement significative (F_β =11,14 pour une valeur tabulée de 6,70 au seuil de 1 %). Le 2ème jour le phénomène s'accuse, toujours en faveur de l'halothane, puisque la moyenne passe de 12 pour l'halothane à 20 pour un produit différent (F_γ = 7,26). Par contre, les 3ème jour et suivants, on ne note plus de différence statistiquement significative selon l'anesthésique utilisé (F_δ = 0,29), bien que les SGPT

n'aient pas encore repris à ce moment-là leurs valeurs normales ($F\alpha$ = 4,02 pour une valeur tabulée de 3,86 au seuil de 5 %, soit une différence significative), puisque les moyennes sont respectivement de 13 pour l'halothane et de 14 pour un produit différent, contre une moyenne de 10 avant anesthésie.

3°) Les modifications enregistrées pour les SGOT et les SGPT sont du même ordre ; cependant, au 2ème jour, l'augmentation enregistrée est relativement plus importante pour les SGOT ; cela n'est pas étonnant lorsque l'on sait que l'activité transaminasique glutamique-oxalo-acétique du broyat de foie humain est environ triple de l'activité transaminasique glutamique - pyruvique (142000 unités spectrophotométriques par g de tissu frais pour les SGOT, contre 44000 pour les SGPT).

SEOT

Calculs préliminaires

n_a	=	135	εX_a	=	3028	$(\varepsilon X_a)^2$	= 9 168 784	εX^2_a	= 77 866	$\overline{X}_a$	= 22
n_{b1}	=	97	εX_{b1}	=	2502	$(\varepsilon X_{b1})^2$	= 6 260 004	εX^2_{b1}	= 90 534	$\overline{X}_{b1}$	= 26
n_{b2}	=	22	εX_{b2}	=	852	$(\varepsilon X_{b2})^2$	= 725 904	εX^2_{b2}	= 44 788	$\overline{X}_{b2}$	= 39
n_{c1}	=	70	εX_{c1}	=	2387	$(\varepsilon X_{c1})^2$	= 5 697 769	εX^2_{c1}	=111 253	$\overline{X}_{c1}$	= 34
n_{c2}	=	13	εX_{c2}	=	730	$(\varepsilon X_{c2})^2$	= 532 900	εX^2_{c2}	= 72 982	$\overline{X}_{c2}$	= 56
n_{d1}	=	95	εX_{d1}	=	2806	$(\varepsilon X_{d1})^2$	= 7 873 636	εX^2_{d1}	=125 028	$\overline{X}_{d1}$	= 30
n_{d2}	=	24	εX_{d2}	=	761	$(\varepsilon X_{d2})^2$	= 579 121	εX^2_{d2}	= 36 041	$\overline{X}_{d2}$	= 32
εn	=	456	εX	=	13 066	$(\varepsilon X)^2$	=170 720 356	εX^2	=558 492		

Tableau IA

Analyse de variance (SGOT)

Terme de correction $C = \frac{(\varepsilon X)^2}{\varepsilon n} = \frac{170\ 720\ 356}{456} = 374\ 386{,}746$

Variation totale $\varepsilon x^2_T = \varepsilon X^2 - C = 558\ 492 - 374\ 386{,}746 = 184\ 105{,}254$

Nombre de degré de liberté pour variation totale $\nu_T = \varepsilon n - 1 = 456 - 1 = 455$

Variation systématique $\varepsilon x^2_S = \frac{(\varepsilon Xa)^2}{n_a} + \frac{(\varepsilon Xb1)2}{n_{b1}} + \frac{(\varepsilon Xb2)^2}{n_{b2}} + \frac{(\varepsilon Xc1)^2}{n_{c1}} + \frac{(\varepsilon Xc2)^2}{n_{c2}} + \frac{(\varepsilon Xd1)^2}{n_{d1}} + \frac{(\varepsilon Xd2)^2}{n_{d2}} - C =$

$= 67\ 916{,}919 + 64\ 536{,}124 + 32\ 995{,}636 + 81\ 396{,}700 + 40\ 992{,}308 + 82\ 880{,}379 + 24\ 130{,}042 - 374\ 386{,}746$

$= 20\ 461{,}362$

Nombre de degré de liberté pour variation systématique $\nu_S = k-1 = 7-1 = 6$ (k = nombre de groupes)

Variation aléatoire $\varepsilon x^2_A = \varepsilon x^2_T - \varepsilon x^2_S = 163\ 643{,}892$

Nombre de degré de liberté pour variation aléatoire $\nu_A = \nu_T - \nu_S = 455 - 6 = 449$

$$F = \frac{\frac{\varepsilon x^2_S}{\nu S}}{\frac{\varepsilon x^2_A}{\nu A}} = \frac{\frac{20\ 461{,}362}{6}}{\frac{163\ 643{,}892}{449}} = \frac{3410{,}227}{364{,}463} = 9{,}357\ ^{**}$$

(F_{400}^{6} = 2,12 pour 5 % et 2,85 pour 1 %) très significatif

Conclusion - Il existe une différence hautement significative entre ces 7 groupes ; nous allons donc pratiquer une comparaison orthogonale pour voir, entre ces 7 groupes, ceux qui diffèrent.

Tableau IB

DONNEES PRELIMINAIRES

n_a	=	135	ΣX_a	=	1385	$(\Sigma X_a)^2$	=	1 [illegible] 225	ΣX^2	22 247	$\overline{X}$ 1
n_{b1}	=	97	ΣX_{b1}	=	906	$(\Sigma X_{b1})^2$		[illegible]	ΣX^2_{b1}	15 [illegible]	$\overline{X}_{b1}$
n_{b2}	=	22	ΣX_{b2}	=	376	$(\Sigma X_{b2})^2$	=	141 376	ΣX^2_{b2}	= 11 244	$\overline{X}_{b2}$ = 1
n_{c1}	=	70	ΣX_{c1}	=	856	$(\Sigma X_{c1})^2$	=	732 736	ΣX^2_{c1}	15 34	$\overline{X}_{c1}$ 12
n_{c2}	=	13	ΣX_{c2}	=	263	$(\Sigma X_{c2})^2$	=	69 169	ΣX^2_{c2}	[illegible] 641	$\overline{X}_{c2}$ 2
n_{d1}	=	95	ΣX_{d1}	=	1188	$(\Sigma X_{d1})^2$	=	1 411 344	ΣX^2_{d1}	= 27 112	$\overline{X}_{d1}$ 13
n_{d2}	=	23	ΣX_{d2}	=	316	$(\Sigma X_{d2})^2$	=	99 856	ΣX^2_{d2}	= [illegible] 4[illegible]	$\overline{X}_{d2}$ 14
Σn	=	455	ΣX	=	5290	$(\Sigma X)^2$	=	27 984 100	ΣX^2	= 107 4[illegible]	

Tableau II A

Analyse de variance (SGPT)

$$C = \frac{(\Sigma X)^2}{\Sigma n} = \frac{27\ 984\ 100}{455} = 61\ 503{,}516$$

Variation totale $\Sigma x^2_T = \Sigma X^2 - C = 107\ 426 - 61\ 503{,}516 = 45\ 922{,}484$

$$\nu_T = 455 - 1 = 454$$

Variation systématique $\Sigma x^2_S = 14\ 209{,}074 + 8462{,}227 + 6426{,}182 + 10\ 467{,}657 + 5320{,}692 + 14\ 856{,}253 + 4341{,}565 - 61\ 503{,}516 =$

$$= 2580{,}134$$

$$\nu_S = 6$$

Variation aléatoire $\Sigma x^2_A = 45\ 922{,}484 - 2580{,}134 = 43\ 342{,}350$

$$\nu_A = 454 - 6 = 448$$

$$F = \frac{\frac{\Sigma x^2_S}{\nu_S}}{\frac{\Sigma x^2_A}{\nu_A}} = \frac{430{,}022}{96{,}746} = 4{,}457^{**} \quad (F^{6}_{400} = 2{,}12 \text{ pour } 5\ \% \text{ et } 2{,}85 \text{ pour } 1\ \%)$$

très significatif

Conclusion - Il existe une différence hautement significative entre ces 7 groupes ; nous allons donc pratiquer une comparaison orthogonale pour voir, entre ces 7 groupes, ceux qui diffèrent.

Tableau II B

Comparaison orthogonale (SGOT)

Nous allons comparer a avec d_1+d_2, b_1 avec b_2, c_1 avec c_2 et d_1 avec d_2.

(α) a/d_1+d_2

$$\varepsilon x^2_\alpha = \frac{(\varepsilon Xa)^2}{n_a} + \frac{(\varepsilon Xd1+\varepsilon Xd2)^2}{n_{d1}+n_{d2}} - \frac{(\varepsilon Xa+\varepsilon Xd1+\varepsilon Xd2)^2}{n_a+n_{d1}+n_{d2}} = 67\,916{,}919 + 106\,920{,}076 - 171\,236{,}319 = 3\,600{,}676$$

$$\nu_\alpha = 1$$

$$F_\alpha = \frac{\frac{\varepsilon x^2_\alpha}{\nu_\alpha}}{\frac{\varepsilon x^2_A}{\nu_A}} = \frac{3600{,}676}{364{,}463} = 9{,}879\ ^{**}\ (F_{1}^{400} = 3{,}86 \text{ pour } 5\ \% \text{ et } 6{,}70 \text{ pour } 1\ \%)$$

très significatif

(β) b_1/b_2

$$\varepsilon x^2_\beta = \frac{(\varepsilon Xb1)^2}{n_{b1}} + \frac{(\varepsilon Xb2)^2}{n_{b2}} - \frac{(\varepsilon Xb1+\varepsilon Xb2)^2}{n_{b1}+n_{b2}} = 64\,536{,}124 + 32\,995{,}636 - 94\,532{,}067 = 2\,999{,}693$$

$$\nu_\beta = 1$$

$$F_\beta = \frac{\frac{\varepsilon x^2_\beta}{\nu_\beta}}{\frac{\varepsilon x^2_A}{\nu_A}} = \frac{2999{,}693}{364{,}463} = 8{,}230\ ^{**} \quad \text{très significatif}$$

(γ) c_1/c_2

$$\varepsilon x^2_\gamma = \frac{(\varepsilon Xc1)^2}{n_{c1}} + \frac{(\varepsilon Xc2)^2}{n_{c2}} - \frac{(\varepsilon Xc1+\varepsilon Xc2)^2}{n_{c1}+n_{c2}} = 81\,396{,}700 + 40\,992{,}308 - 117\,056{,}494 = 5332{,}514$$

$$\nu_\gamma = 1$$

$$F_\gamma = \frac{5332{,}514}{364{,}463} = 14{,}631\ ^{**} \quad \text{très significatif}$$

(δ) d_1/d_2

$$\varepsilon x^2_\delta = \frac{(\varepsilon Xd1)^2}{n_{d1}} + \frac{(\varepsilon Xd2)^2}{n_{d2}} - \frac{(\varepsilon Xd1+\varepsilon Xd2)^2}{n_{d1}\,n_{d2}} = 82\,880{,}379 + 24\,130{,}042 - 106\,920{,}476 = 90{,}345$$

$$\nu_\delta = 1$$

$$F_\delta = \frac{90{,}345}{364{,}463} = 0{,}248 \quad \text{non significatif}$$

Tableau I C

Comparaison orthogonale (SGPT)

(α) a/d_1+d_2

$\varepsilon_{x_\alpha}^2 = 14\,209{,}074 + 19\,169{,}627 - 32\,989{,}411 = 389{,}290$

$\nu_\alpha = 1$

$F_\alpha = \frac{389{,}290}{96{,}746} = 4{,}024$ * ($_{400}^{1}F = 3{,}86$ pour 5 % et 6,70 pour 1) significatif

(β) b_1/b_2

$\varepsilon_{x_\beta}^2 = 8\,462{,}227 + 6\,426{,}182 - 13\,811{,}126 = 1\,077{,}283$

$\nu_\beta = 1$

$F_\beta = \frac{1\,077{,}283}{96{,}746} = 11{,}135$ ** très significatif

(γ) c_1/c_2

$\varepsilon_{x_\gamma}^2 = 10\,467{,}657 + 5\,320{,}692 - 15\,086{,}277 = 702{,}072$

$\nu_\gamma = 1$

$F_\gamma = \frac{702{,}072}{96{,}746} = 7{,}257$ ** très significatif

(δ) d_1/d_2

$\varepsilon_{x_\delta}^2 = 14\,856{,}253 + 4341{,}565 - 19\,169{,}627 = 28{,}191$

$\nu_\delta = 1$

$F_\delta = \frac{28{,}191}{96{,}746} = 0{,}291$ non significatif

Tableau II C

C O N C L U S I O N S

Essayant de rassembler quelques éléments permettant de cerner le problème fort débattu d'une possible hépatotoxicité de l'halothane, notre travail a comporté :

- une revue des publications relatant les travaux expérimentaux et les faits cliniques s'y rapportant (chapitres I et II).

- une analyse clinique et biologique des réactions hépatiques présentées par 146 malades après anesthésie générale avec halothane(chapitre III).

Nous nous sommes ainsi proposée de confronter l'impression favorable acquise en cours d'une série de quelques 6000 anesthésies avec halothane, pratiquées en clinique hospitalière, auprès de laquelle nous avons travaillé , avec l'expérience des autres d'une part, et les résultats d'examens systématiques plus approfondis des réactions hépatiques d'une série de malades, d'autre part.

I - Que pouvons-nous conclure des publications concernant les travaux expérimentaux ?

Après les travaux préliminaires de RAVENTOS, concluant à l'innocuité de l'halothane sur le foie des animaux, bien d'autres expériences ont suivi : très généralement, on a pu constater soit l'innocuité de l'halothane, soit des actions mineures, réversibles et inconstantes, hors de proportion en tous cas avec celles du chloroforme.

On peut, à ce propos, regretter que les termes de

comparaison employés dans maints protocoles expérimentaux se limitent, la plupart du temps, au chloroforme, au protoxyde d'éthyle et au cyclopropane ; il aurait été intéressant d'étendre ces comparaisons à des termes plus classiques de l'actualité anesthésiologique, tels que Penthiobarbital + curarisation + protoxyde d'azote, combinaisons neuroleptanalgésiques, etc....

II - Que pouvons-nous conclure des observations cliniques publiées ?

1/ des études systématiques des réactions cliniques et biologiques publiées ;

a) Dans l'ensemble, elles ne permettent pas de mettre en évidence une action nocive durable, elles ne révèlent, en général, que des phénomènes fonctionnels réversibles.

b) Sont très spécialement intéressantes quelques études pratiquées sur des patients endormis chacun un grand nombre de fois avec halothane ces études, peu nombreuses il est vrai, n'ont pas révélé d'action hépatotoxique.

c) On doit observer cependant que ces séries d'observations systématiques cliniques et biologiques sont peu nombreuses, et portent, en général, sur trop peu de malades.

2/ Des observations d'accidents hépatiques graves, survenus dans les suites d'interventions pratiquées sous anesthésie générale avec halothane.

Ce qui apparaît, dès l'abord, c'est la faible fréquence des accidents publiés, par rapport au nombre très important d'anesthésies avec halothane administrées

Les enquêtes rétrospectives faites en Angleterre, portant sur une période de 6 ans, sont spécialement démonstratives et ont permis à leurs auteurs d'avancer les conclusions suivantes :

a) la fréquence des hépatites mortelles, survenues en circonstances post-opératoires, après interventions pratiquées sous anesthésie générale respectivement avec ou sans halothane est sensiblement la même.

b) la fréquence de ces hépatites est sensiblement la même que celle des hépatites infectieuses graves.

Si nous remarquons :

a) que ces enquêtes anglaises sont seules, à notre connaissance, à faire état de grands nombres,

b) que les observations isolées publiées, décrivent très fréquemment des phénomènes hépatotoxiques survenus après un temps de latence important par rapport à l'anesthésie et avec un cortège se signes évoquant un état infectieux, signes rarement observés dans les hépatites toxiques,

c) que les anatomopathologistes, à l'autopsie, ne semblent pas pouvoir différencier les lésions hépatiques causées par un toxique de celles qui résultent d'une hépatite infectieuse,

alors nous devons,

en conclusion de l'analyse de ces faits cliniques, nous demander si l'halothane est en cause, ou s'il n'y a pas simple coïncidence avec un processus hépatique infectieux lorsque, dans les suites d'anesthésie, à plus ou moins longue échéance, et très rarement, éclate un syndrome d'hépatite grave.

Dans cette hypothèse, il est indiqué de se poser la question suivante :

hormis les rares cas d'hépatite grave, l'halothane ne provoque-t-il pas, lors de chaque administration, des perturbations hépatiques mineures révélables à l'analyse clinique et biologique ?

ce sont ces actions mineures que nous avons, après d'autres, cherché à déceler par notre travail personnel.

III - Que pouvons-nous conclure de notre travail personnel d'analyse clinique et biologique ?

Rappelons que ce travail a porté (chapitre III) :

- sur 146 malades anesthésiés avec halothane,
- sur 30 malades anesthésiés sans halothane (série de comparaison)

1°) D'une part l'analyse clinique corrobore l'impression acquise au cours de la grande série de 6000 cas précédant notre travail : elle n'a pas révélé

de troubles hépatiques spécifiques.

2°) D'autre part, l'analyse statistique de nos résultats biologiques montre une action hépatique faible de l'halothane, puisque les valeurs des transaminases sont peu augmentées, comparativement à celles rencontrées dans d'authentiques hépatites toxiques où des nombres de 1000 sont facilement dépassés ; or, ici, la moyenne des SGOT passe de 22 avant anesthésie à 34 au 2ème jour suivant l'anesthésie ; de même la moyenne des SGPT passe de 10 à 12. De plus, cette action hépatique est moindre que celle des autres anesthésiques utilisés dans notre expérimentation, puisque pour eux la moyenne des SGOT passe de 22 à 56 et celle des SGPT de 10 à 20.

En résumé, nous pouvons donc répondre comme suit aux trois questions énoncées à la fin de notre introduction :

1) Les accidents hépatiques majeurs, survenant dans les suites d'interventions chirurgicales pratiquées sous anesthésie avec halothane sont-ils fréquents ?

La fréquence des hépatites graves, signalées dans le monde, survenues dans ces circonstances, apparaît comme très basse, de l'ordre de l'exceptionnel ; ex : quelques 47 cas suspects rapportés, en Angleterre, à plusieurs millions d'anesthésies.

2) Les accidents signalés sont-ils imputables indubitablement et uniquement à l'halothane ?

Dans l'hypothèse d'une réponse positive, il faudrait, étant donnée la très faible fréquence des accidents, penser à de rares sensibilités particulières

Sans rejeter cette hypothèse, une autre, basée sur des faits contrôlés, doit être formulée :

- la fréquence des hépatites infectieuses graves étant du même ordre que celle des hépatites présumées toxiques imputables à l'halothane, ces dernières ne sont-elles pas plutôt des hépatites infectieuses en incubation coïncidant avec l'épisode anesthésie et révélées par la suite ?

Il nous paraît donc improbable qu'on puisse imputer uniquement à l'halothane, des hépatites survenant dans les suites d'anesthésie.

3) Si l'on peut admettre que les hépatites graves, survenant dans les suites d'anesthésie avec halothane sont exceptionnelles, l'analyse clinique et biologique de ces suites révèle-t-elle couramment des perturbations fonctionnelles ou atteintes cellulaires bénignes et reversibles ?

L'analyse clinique ne nous a pas permis de constater des réactions pathologiques spécifiquement hépatiques ; par contre l'analyse biologique, en raison de sa plus grande sensibilité, montre bien une influence hépatique, les transaminases se trouvant augmentées ; mais, d'une part cette augmentation demeure faible en valeur absolue et d'autre part elle est bien moindre en valeur relative que celle correspondant aux anesthésiques témoins : respectivement 50 % contre 150 % pour les SGOT et 20 % contre 100 % pour les SGPT.

Le 10 Mars 1965

Le Président de Thèse,

R. CUVELIER

VU
Le 11 Mars 1965
Le Doyen,

R. CUVELIER

n° 12/65

Clermont-Ferrand 12 MARS 1965

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur,

E. LAPALUS

B I B L I O G R A P H I E

1 - ADRIANI J. : the chemistry of Anaesthesia, Springfield, Charles C.Thomas, Publishers, 1946.

2 - ROBERTSON J.D., FRAZER S.G. : Biochemical disturbancy associated with anaesthesia. Brit. med. Bull. 14.8.1958.

3 - RAVENTOS J. : The action of Fluothane. A New Volatile Anaesthetic. Brit. J.Pharmacol. 11. 394.410.1956.

4 - HEWITT. H.B. : Brit. J.Exp. Path. 37-37 - 1956.

5 - STEPHEN C.R., MARGOLIS G., FABIAN L.W., et BOURGEOIS - GAVARDIN M :
Laboratory observations with "Fluothane". Anesthesiology 19 - 770 - 1958.

6 - JONES W.M., MARGOLIS G. et STEPHEN C.R. : Hepatotoxicity of Inhalation Anesthetic Drugs. Anesthesiology. 19 - 715 - 1958.

7 - MORRIS H.P., and THOMPSON J.W. : Convenient inexpensive Device for : Quantitative Hand Feeding of Mice, J.Nat. Cancer Inst. 1 - 395 (Déc.) - 1940.

8 - MYREN J. : Injury of Liver Tissue in Mice after single Injections of carbon tetrachloride, acta path. et microbiol. Scandinav. (Supp.) 116 - 1 - 1956.

9 - KRANTZ J.C., PARK C.S., TRUIT. E.B. et LING A.S.C. : Anaesthesia LVII. A further study of the Anesthetic Properties Ø of 1,1,1. Trifluoro-2,2 - Bromo-chloroéthane ("Fluothane") Anesthesiology 19 - 38 - 1958.

10 - GIBSON J.A. : Fluothane Toxicity : Pathological Studies of Mouse Liver and Kidney. Canad. Anaesth. Soc. - 6 - 148 - 1959.

11 - CAVALIERE R. et MORICCA G. : Effetti del Fluotano sul Fegato. Minerva anest., 26 - N°9 - 359-363 -1960.

12 - DAVIS H.A. et Al : Effects of Halothane on Liver in Protein-Deficient Mice. Anesthesiology 22 - 131 - 1961.

13 - MURPHY J.G., VASSALO C., BRADLEY R.E. : Intraveinous halothane in dogs. Anaesth. 22 - 633 - 1961.

14 - VASSALLO C., DEFANT G. et MAPELLI A. : Sulla azione del Fluotano sul fegato. Minerva. Anest. 28 - 265 - 1962.

15 - NORRIS F.H., GEISLER P.H., PRITCHARD W.L. et HALL K.D. : Lack of necrosis in Dog Liver after anaesthesia with halothane. Arch. Int. Pharmacodyn. 145 - 405 - 1963.

16 - RAVENTOS J. and SPINKS A. : Methods of creening volatile anaesthetics. Manchester Med. gaz.37 - 55 -1958.

17 - HALEY F.C. et WYANT G.M. : The effect of Halothane on the Liver of Dogs Exposed to Mild Hypoxia. Canad. Anaes. Soc. J.6 - 271 - 1959.

18 - VIRTUE R.W., PAYNE K.W., CARANNA L.J., GORDON G.S. and REMBER R.R. Observations during experimental and clinical use of Fluothane. Anesthesiology 19 - 478 - 1958.

19 - GREEN H.D., NGAI S.H., SULAK M., CROW J.B. and SLOCUM H.G.: Effects of anesthetic agents on hepatic structure and function in dogs.Anesthesiology 20 - 776 - 1959.

20 - DUNCAN W.A.M., RAVENTOS J. : The pharmacokinetics of halothane (fluothane) anaesthesia. Brit. J. Anaesth. 31 - 302 - 1959.

21 - STEPHEN C.R., GROSSKREUTZ D.C., LAWRENCE J.H.A., FABIAN L.W. BOURGEOIS-GAVARDIN M., and COUGHLIN J. : Evaluation of Fluothane for clinical anaesthesia. Canad. Anaes. Soc. J. 4 - 246 - 1957.

22 - BRINDLE G.F., GILBERT R.G.B., MILLAR R.A. : The use of Fluothane in anaesthesia for Neurosurgery = a preliminary report. Canad. anaesth. Soc. J. 4 - 265 - 1957.

23 - LITTLE D.M. et BARBOUR C.M. : Hepatic Function following Fluothane Anaesthesia. Anesthesiology 19 - 105 - 1958.

24 - HUNTER A.R. : Halothane and the blood sugar. Brit. J. Anaesth. 31 - 490 - 1959.

25 - BURNAP T.K., GALLA S.J., et VANDAM L.D. : Anaesthetic, circulatory and respiratory effects of Fluothane. Anesthesiology 19 - 307 - 1958.

26 - COSTA J., CARDOSO DA SILVA J. : Ornithine. Carbamil. Transferase et anesthésie à l'halothane. Cahiers d'anesthésiologie 11 - N°2 - 177 - 1963.

27 - JOHNSTONE M. : The human cardio-vascular response to Fluothane anaesthesia. Brit. J. Anaesth. 28 - 392 - 1956.

28 - CHANG J., Mc CARTNEY H.H. et GRAVES H.B. : Clinical experience with fluothane. Canad. Anaesth. Soc. J. 4 - 187 - 206 - 1957.

29 - HUDON F., JACQUES A., CLAVET M. et HOUDE J. : Observations cliniques sur l'anesthésie au fluothane. Canad. Anaesth. Soc. J. 4 - 207 - 234 - 1957.

30 - MACKAY I.M. : Clinical evaluation of Fluothane with special Reference to a controlled Percentage vaporize. Canad. Anaesth. Soc. J.4 - 235-245 - 1957.

31 - ROBSON J.G. et SHERIDAN C.A. : Preliminary Investigation with Fluothane. Anesth. et Analg. 36 = 62-74 - 1957.

32 - ABAJIAN J., BRAZELE E., DENT G. et MILL E. : Preliminary appraisal of Fluothane. Anesthesiologie 19-93 - 1958.

33 - BURN J.H., EPSTEIN H.G., GEIGAN GA., PATON W.B.M. : Some pharmacological actions of Fluothane - Brit. Med. J. ii - 479 - 1957.

34 - WYANT G.M., MERRIMAN J.E., KILLDUFF C.J. Canad. Anaesth. Soc. J. 5 - 384 - 1958.

35 - CARSON J.S. and others. Ann. Suig. 149 - 100 - 1959.

36 - LAFLEUR Fr. Trente anesthésies au Fluothane chez une petite brûlée. L'union médicale du Canada - Tome 92 - N° 2 Fév. 1963.

37 - VISSER E.R. et TARROW A.B. : Fluothane for multiple burn dressing anesthetics. Anesth. ans Analg. Curr. Res. 38 - 301 - 1959.

38 - VIRTUE R.W., PAYNE K.W. : Post operative death after Fluothane Anaesth. 19 - 562 - 1958.

39 - BURNAP T.K., GALLA S.J. et VANDAM L.D. : Anesthetic, circulatory and Respiratory Effects of Fluothane. Anesthesiology 19 - 307 - 1958.

40 - HALL K.D. : a case report. Anesthesiology 19 - 90 - 1958.

41 - BARTON J.B.M. : Halothane and jaundice. Lancet i 1097 - 1959.

42 - VOURC'H G., SCHNOEBELEN E., BUCK F. et FRUHLING L. : Hepatonéphrite aiguë mortelle après anesthésie comportant de l'halothane (fluothane). Anesth. et analg. sept. déc. 17 - N°4-5 - 466-475 - 1960.

43 - TEMPLE R.L., COTE R.A., GORENS Sh.W. : Massive hepatic necrosis following general anaesthesia. Anaesth. analg. 41 - 586 - 1962.

44 - BRODY G.L. et SWEET R.B. : Halothane Anesthesia as a possible cause of Massive hepatic-necrosis. Anesthesiology 24-29 - 1963.

45 - BUNKER J.P. et BLUMENFELD C.M. : Liver necrosis after halothane ("fluothane") anesthesia : cause or incidence New-Engl. J.Med. 268-531 - 1963.

46 - LINDENBAUM J., et LEIFER E. : Hepatic necrosis associated with halothane anesthesia. New Engl. J.Med. 268 - 525 - 1963.

47 - TORNETTA F.J., et TAMAKI H.T. : Ictère à l'halothane et hepatotoxicité. Rapport de 2 cas J.A.M.A. 184 - N°8 - 658-660 - 25 Mai 1963.

48 - CHAMBERLAIN G. : Liver Damage after halothane Anaesthesia. Brit.Med. J.i - 1.524 - 1963.

49 - HEIDENBERG W.J., TORIO I.S. et CEBULA J. : Halothane hepatitis. An American Disease ? Lancet i - 1.185 - 1963.

50 - DEACON A.L. : Liver Damage after Halothane. Brit. Med. J.56 - 6 Juillet 1963.

51 - VERDENAL J., MARZET A. et DELARUE J. : Un cas d'ictère grave dans les suites d'une anesthésie à l'halothane. Anesthésie. Analgésie. Réanimation 20 - N° 3 - 597 - 1963.

./...

52 - GORDON J. : Jaundice associated with halothane anaesthesia. Anaesthesia 18 - 299 - 1963.

53 - BEDDARD S.R.J. : Jaunisse après anesthésie à l'halothane et radiothérapie
Brit. Med. J. 14 - 1963.

54 - PETTERSON T. - Jaundice after halothane and radiotherapy. Brit. Med. J. 29 Février 1964.

55 - SLATER E.H., GIBSON J.M., DYKES M.H.M., CHIR B. et WALZER S.G.: Post operative hepatic necrosis. Its incidence and diagnostic value in association with the administration of halothane.
New.Eng.J.Med.270-19-7 Mai p.983-987 - 7 Mai 1964.

56 - MARRETT H.R. : Halothane : its use in closed circuit.
Brit. Med. J., 2-331 - 1957.

57 - MARRETT H.R. : Halothane : its use in the closed circuit.
Anaesth. 14-28 - 1959.

58 - ROBSON J.G., GILLIES D.M., CULLEN W.G. and GRIFFITH H.R. : Fluothane (halothane) in closed circuit anaesthesia. Anesthesiology. 20-251 - 1959.

59 - FOUQUES P. - Thèse Clermont p.36-38-41 - 1961.

60 - MERLOT J.Cl. Thèse Clermont p.39 - 1963.

61 - BOIVIN P. et AUZEPY Ph. : le syndrôme de cytolyse hépatique.
Revue du Prat. XII - N°8 - p.857 - 1962.

62 - FAUVERT R. - Classification des Explorations Fonctionnelles du Foie - Revue du Prat - XIII - N°10 bis - p.1153 - 1963.

63 - BESSON R. : Techniques de titrage de l'activité transaminasique du serum. Bulletin d'information du ministère de la Santé publique et de la population N° 1 - p.83 - 1964.

64 - REITMAN (S) et FRANKEL (S) - A Colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminases - Am - J - Clin - Path - 28-56 - 1957.

./...

65 - LEROY D. et VANDAM M.D. - Halothane et nécrose hépatique. Anesthesiology N° 1 - 24 - 1963.

66 - DU CAILAR J., MONNIER P., ARNAVIEHLE-BONY M., ROBINET M., ROMAIN M. : La fonction hépatique au cours de la maladie opératoire. Ses variations selon le mode d'anesthésie. Etude chez 25 malades. Ann.Anesth.Franc. 4-427 - 1963.

67 - LITTLE D.M., BARBOUR C.M., GIVEN J.B. : The effects of fluothane, cyclopropane and ether on liver function. Surg. Gynaec and Obst. 107-712 - 1958.

68 - GREEN K.G., MUNGAVIN J.M. : Halothane and the Liver : Retrospective Studies. Proceedings of the Royal Society of Medecine Vol. 57 - N°4 - p.311-313 - April 1964.

69 - COHEN E.N., BELVILLE J.W., BUDZIKIEWICZ H., et WILLIAMS DH. Presence of an impurity in halothane. Science 141 - 899 - 1963.

70 - FREY R. : A propos de lésions hépatiques après anesthésie au Fluothane, Cahiers d'Anesthésiologie. Tome 11 - N°2 - 218 - 1963.

71 - SEXTON W.A., HENDRICKSON W.G. : Purity of halothane. Science 142 - 621 - 8 Novembre 1963.

72 - WILSON R.D., TARROW A.B. et GARVIN S. : Hepatic effects of halothane - a clinical and laboratory evaluation of 10 - 129 administrations. 10.129 (Anesthesia and Analgesia.Current researches 43-1-40-1964).

73 - CARAVATI C.M. and WOOTTON P. : Acute massive hepatic necrosis with fatal liver failure. Southern Med.J. 55 : 1268 - 1962.

74 - ALLEN H.L. et METCALF D.W. : a search for halothane liver complications. Anesthesia and Analgesia. Current Researches 43 - 2 - p.159 - 1964.

75 - KEERI-SZANTO M., LA FLEUR F. : Halothane et nécrose hépatique. Anesthesiology 24 - 744 - 1963.

76 - JOHNSTONE M. : action du Fluothane sur le foie. Colloque interna d'Enghien 65.

./...

77 - RIDDEL A.G., JONES W.K. : Studies in portal hypertension. Brit. Med. J.i - 928 - 1961.

78 - BRIAN DAWSON et collaborateurs : anesthésie à l'halothane et à l'ether dans la chirurgie de la vésicule et des voies biliaires. Etude rétrospective sur la mortalité et les complications hepato-biliaires. Anesthesia and Analgesia. Current Researches Vol 42 - N° 6 - p.759-770 - 1963.

79 - DUBOLPAIRE B. : Thèse-Lille p.39 - 1962.

80 - ROUSSILLE B. : Thèse Montpellier p.44 - 1964.

81 - MORRIS L.E. - Anesthesiology 21 - 109 - 1960.